

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

78

PAR

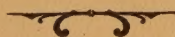
Jean GALICHÈRE

né le 23 Décembre 1909, à Saint-Lô (Manche)



ÉTUDE DOCUMENTAIRE ET CRITIQUE
SUR L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE

Président : M. le Professeur TIFFENEAU
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris



LES PRESSES MODERNES
96, Galeries Beaujolais Palais-Royal
PARIS (1^{er})

—
1939

**ÉTUDE DOCUMENTAIRE ET CRITIQUE
SUR L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE**

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean GALICHÈRE

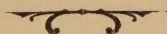
né le 23 Décembre 1909, à Saint-Lô (Manche)



ÉTUDE DOCUMENTAIRE ET CRITIQUE SUR L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE

Président : M. le Professeur TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris



LES PRESSES MODERNES

96, Galeries Beaujolais Palais-Royal

PARIS (1^{er})

—
1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ,
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Étienne) .	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) .	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS .	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SANNIÉ	Chimie biologique.
HAGUENAUD ...	Pathologie médicale.	SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
HAZARD	Pharmacologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	VIGNES	Obstétrique.
JOANNON	Hygiène.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
QUÉNIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE- RY-RADOT ...			
SÉZARY			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père, à ma Mère

en témoignage de ma profonde affection
et de ma très vive reconnaissance.

A ma Femme

A mon Fils

A ma Famille

A mes Amis

A mes Camarades d'internat

A Monsieur le Professeur TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

*qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
Hommage de notre reconnaissance et de
notre gratitude.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux du Havre

Monsieur le Docteur TESTARD

Monsieur le Docteur POSTEL (in memoriam)

Monsieur le Docteur BOUILLIÉ

Monsieur le Docteur GAUCHET

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Monsieur le Docteur GRENET

pour le bienveillant intérêt qu'il nous a
toujours témoigné.

Monsieur le Docteur VIGNES

Monsieur le Docteur ALAJOUANINE

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Caen

Monsieur le Docteur DESBOUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine

hommage et reconnaissance.

Monsieur le Docteur COLLIN

en reconnaissance de la très grande
sympathie qu'il nous a toujours manifesté.

Monsieur le Docteur MORICE

A Monsieur R. CAHEN

Docteur ès sciences naturelles

Docteur en Pharmacie

Pharmacien en Chef de l'Hôpital de Nanterre

Chef de laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris

*qui nous a inspiré et guidé dans l'élaboration
de ce travail.*

*En reconnaissance de la sollicitude et de
l'appui qu'il nous a toujours prodigué.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude
et de notre attachement.*

INTRODUCTION

Parmi les divers sujets de pharmacologie, il en est peu qui soient aussi tributaires du progrès que ceux qui ont trait à l'endocrinologie et qui, par là même, nécessitent aussi fréquemment une nouvelle mise au point. C'est plus particulièrement le cas de l'hypophyse antérieure, peut-être parce que, de toutes les glandes endocrines, elle apparaît, aussi bien par sa structure histologique que par ses rapports avec les organes voisins, comme la plus complexe. Le rôle fonctionnel de l'hypophyse est également multiple : longtemps obscur, il semble maintenant élucidé par l'observation anatomo-pathologique et l'expérimentation physiologique. En effet, grâce à des techniques expérimentales fines et rigoureuses, les physiologistes (Cushing, Houssay) furent à même de reproduire sur l'animal les syndromes observés en clinique depuis Loeb et Pierre Marie, et confirmer ainsi les résultats apportés par l'observation anatomo-pathologique (Jean Camus et Roussy). Toutefois, nos connaissances concernant l'action physiologique de cette glande furent surtout l'œuvre de Smith et de Zondek qui réalisèrent, indépendamment l'un de l'autre, l'expérience cruciale de suppléance fonctionnelle par l'implantation de tissu frais.

Il restait, en une première étape, à préparer, par des traitements divers, des extraits opothérapiques actifs, puis à isoler, par des fractionnements physico-chimiques, des principes actifs spécifiques à l'état de pureté absolue et à étudier leur action.

C'est ici qu'intervient le rôle du pharmacologue qui, comme l'a déjà fait remarquer Gley, est nettement différent de

celui du physiologiste : celui-ci en effet étudie le fonctionnement de la glande et de ses principes actifs *in situ*, celui-là par contre, examine les effets de ses extraits opothérapique, voire même de ses constituants préalablement séparés *in vitro*. La concordance de ces effets peut exister, mais elle n'est pas obligatoire, particulièrement pour un organe complexe comme l'hypophyse dont l'individualité des principes actifs n'est pas encore suffisamment établie.

**

Après avoir rappelé succinctement, dans une première partie, les notions anatomo-histologiques de l'hypophyse, indispensables pour comprendre la complexité de son fonctionnement, nous envisagerons, dans une deuxième partie, le rôle physiologique de l'antéhypophyse, tel qu'il apparaît, d'une part, aux troubles objectifs causés par l'ablation de la préhypophyse ou sa carence, et, d'autre part, à l'implantation ou la greffe de cette glande. Nous étudierons ensuite, dans une troisième partie, l'action pharmacodynamique des extraits de lobe antérieur d'hypophyse. Enfin, dans une dernière partie, nous signalerons l'état actuel de nos connaissances — en perpétuelle évolution — sur l'obtention des principes actifs de la préhypophyse et sur leurs propriétés physico-chimiques.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine, sous la direction de M. le Doyen, à qui nous tenons à exprimer nos sincères remerciements pour l'aide bienveillante et les précieux conseils qu'il nous a prodigués.

Nous remercions également M. Cahen, dont l'expérience et les connaissances bibliographiques nous ont grandement facilité la réalisation de cette thèse, et qui a toujours été pour nous un guide dévoué et amical.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL SUCCINCT DES NOTIONS ANATOMO - HISTOLOGIQUES DE L'HYPOPHYSE

Dès l'époque de Galien, la glande pituitaire a éveillé la curiosité des médecins et des philosophes. Mais les premières recherches scientifiques sur l'hypophyse sont relativement récentes : elles datent — semble-t-il — de 1838, époque à laquelle Rathke, grâce au microscope, a pu décrire quelques phases du développement de l'hypophyse. Puis, la méthode des dissections fines et des coupes systématiques permet aux anatomo-histologistes d'approfondir l'étude de cette glande. C'est alors qu'apparaissent, à la fin du XIX^e siècle, les très intéressants travaux des embryologistes, augmentant encore nos connaissances sur cette glande pituitaire. Au XX^e siècle enfin, anatomo-pathologistes, embryologistes, histologistes et cliniciens font de l'étude de l'hypophyse l'un de leurs sujets favoris. L'ensemble de leurs travaux, en particulier en France ceux de Pierre Marie, Roussy, Rémy Collin, a conduit à des connaissances décisives, sans cesse accrues et précisées, mais jamais contestées.

La première partie de cette étude que nous allons envisager dans les lignes qui vont suivre comprend trois chapitres. Le premier concerne les notions anatomiques sur l'hy-

pophyse chez l'homme; le deuxième est un rappel succinct de l'origine embryologique des diverses parties de la glande. Dans un troisième chapitre, nous décrirons, en nous y étendant plus longuement, l'histologie de l'hypophyse antérieure chez le sujet normal et pathologique.

CHAPITRE I

ÉTUDE ANATOMIQUE DE L'HYPOPHYSE

L'hypophyse, de forme ellipsoïde à grand axe transversal, est un organe impair, médian et symétrique. Elle est située à l'étage moyen de la base du crâne dans une fossette osseuse — la selle turcique — qu'elle remplit complètement. Elle entre en contact directement avec les parois osseuses recouvertes de leur périoste, en bas, en avant et en arrière, tandis que, de chaque côté, elle est bordée par la paroi fibreuse du sinus caverneux et, qu'en haut, elle est recouverte par un feuillet de la dure-mère qui lui forme un toit — la tente de l'hypophyse — et la sépare du cerveau. Cette tente est percée vers son milieu d'un orifice qui laisse passer la tige pituitaire, petite colonne de substance grise qui s'implante, à la base du cerveau sus-jacente, à la partie la plus saillante du tuber cinereum, et dont la partie supérieure, creuse, prolonge vers le bas la cavité du troisième ventricule. Les rapports de voisinage sont importants à connaître pour comprendre sa physiologie. Par sa partie supérieure,

elle est en contact intime avec le tuber cinereum et tous les centres nerveux qui semblent responsables des fonctions de la vie végétative; par sa partie antéro-supérieure, elle affecte des rapports étroits avec le chiasma des nerfs optiques. Latéralement, elle est entourée par d'importants vaisseaux (sinus caverneux, carotide interne, artères cérébrales antérieures, sinus coronaire), ainsi que par les nerfs moteurs oculaires communs, moteurs oculaires externes et pathétiques.

L'hypophyse est formée de trois lobes : *a*) l'antérieur, *b*) le postérieur, *c*) l'intermédiaire, complètement différents l'un de l'autre par leur structure.

a) Le lobe antérieur, jaune rougeâtre, est le plus volumineux. Il a, sur des coupes horizontales, la forme d'un rein dont le bord concave, dirigé en arrière, embrasse la moitié antérieure du lobe postérieur.

b) Ce dernier par contre est beaucoup plus petit et de couleur gris jaunâtre.

c) L'intermédiaire a, selon les espèces, un volume et une distribution variables.

La circulation de l'hypophyse est assez particulière. Les récents travaux de Popa et Feldweg ont montré qu'elle est pourvue d'un système porte : les veinules qui proviennent du lobe antérieur se divisant en un nouveau réseau capillaire dans la région des centres nerveux du diencephale.

Enfin, l'innervation est assez importante à rappeler : le lobe intermédiaire reçoit des fibres nerveuses sécrétoires par la voie de la tige pituitaire. Les filets nerveux sécrétoires du lobe antérieur suivraient une voie indirecte par le relai du ganglion sympathique supérieur.

CHAPITRE II

ORIGINE EMBRYOLOGIQUE DE L'HYPOPHYSE

A la différence anatomique des trois lobes de l'hypophyse correspond une différence dans l'origine embryologique. En effet, tandis que le lobe postérieur est d'origine nerveuse et provient d'un diverticule du plancher du 3^e ventricule, le lobe antérieur, au contraire, est formé de tissu glandulaire. Il dérive de l'évolution du fond d'un diverticule pharyngé, la poche de Rathke, qui, au cours du développement, a été séparé de son origine pharyngée par la formation des os de la base du crâne. Nous signalerons enfin que le lobe intermédiaire, embryologiquement, se rattache à la poche de Rathke, alors que, fonctionnellement, il fait partie du lobe postérieur.

CHAPITRE III

HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Nous venons de voir qu'à la différence de constitution anatomique de l'hypophyse correspondait une différence embryologique. Au cours de ce chapitre, nous verrons qu'il existe aussi, entre les diverses parties de la glande, une

différence dans leur structure histologique, d'une part chez l'homme ou l'animal normal, d'autre part chez le sujet pathologique.

I. — HOMME ET ANIMAL NORMAUX

En effet, alors que le lobe postérieur est tout à fait homogène, le lobe antérieur, au contraire, a une structure glandulaire complexe. Il est constitué par des cordons cellulaires anastomosés et séparés par du tissu conjonctif. Nous citerons les principales cellules rencontrées à son niveau :

— des cellules chromophobes ou principales, claires, petites, à noyau net.

— des cellules chromophiles éosinophiles, appelées encore oxyphiles, volumineuses, bourrées de fines granulations acidophiles.

— des cellules chromophiles basophiles, en nombre assez réduit, renfermant de très petits grains colorables par les couleurs basiques (cellules cyanophiles) ou par l'hématoxyline ferrique (cellules sidérophiles).

En plus de ces éléments cellulaires, la préhypophyse contient, comme nous l'avons déjà dit, du tissu conjonctif qui n'acquiert jamais un très grand développement.

Ces notions sont actuellement universellement admises, mais l'origine des cellules hypophysaires est encore la source de nombreuses discussions.

Le récent colloque sur les hormones sexuelles de la Fondation Singer-Polignac n'a pas permis de concilier les partisans de la théorie uniciste et de la théorie dualiste. En effet, tandis que, pour les premiers, les cellules chromophobes, acidophiles et basophiles représentent des étapes fonctionnelles différentes d'un même type cellulaire, les partisans

de la théorie dualiste prétendent au contraire que, d'une part, les cellules basophiles et les cellules acidophiles sont indépendantes les unes des autres et que, d'autre part, elles sont toutes reliées aux cellules chromophobes.

Les beaux travaux de Rémy Collin ont montré, par la méthode histologique, les voies d'excrétion des produits hypophysaires : celles-ci sont au nombre de quatre :

- a) tuber cinereum, voie directe (neurocrine);
- b) liquide céphalo-rachidien des régions voisines (hydren-céphalocrine);
- c) vaisseaux hypophyséoportés (hémoneurocrines);
- d) veines de la grande circulation (hémocrines).

II. — ETAT PATHOLOGIQUE ET GRAVIDIQUE

Ces notions anatomo-histologiques que nous venons de résumer d'une façon très brève et peut-être incomplète n'ont trait qu'à l'homme ou l'animal normal. Or, on sait depuis quelque temps que l'hypophyse présente des différences histologiques soit chez l'homme dans divers états physiologiques ou pathologiques (1), soit chez l'animal soumis, par le physiologiste, à diverses opérations.

C'est ainsi que l'hypophyse varie dans l'état de grossesse, dans la castration, et ses modifications ont été le point de départ de recherches très précieuses, d'une part pour l'histologiste qui a pu localiser les éléments responsables des diverses actions de l'hypophyse, et surtout pour le physiologiste qui a pu ainsi être mis sur la voie des multiples fonctions de l'hypophyse.

(1) Les observations de Kraus, Hairop, Berblinger, Crooke et Russell ont montré que, dans l'insuffisance surrénale de la maladie d'Addison, les cellules basophiles de l'hypophyse étaient en nombre très réduit.

A) *Etat gravidique*. — En 1898, Comte, le premier, a signalé que l'hypophyse de la femme enceinte était considérablement hypertrophiée. Ces modifications ont été rapportées, par Erdheim et Stumme en 1909, à la partie glandulaire. Les modifications histologiques consistent essentiellement dans l'apparition de cellules dites de grossesse, dérivées des cellules de réserve dont le cytoplasme s'hypertrophiait et devenait éosinophile. Ces travaux furent confirmés par d'autres auteurs, à l'exception de Rasmussen (1934). Mais l'étude systématique de cette question fut abordée par l'histologie et la cytologie de l'hypophyse chez l'animal de laboratoire au cours de la grossesse. La plupart des auteurs décrivent une cellule particulière de la grossesse qui est éosinophile (oxyphile), non granuleuse, ressemblant plus ou moins à la cellule décrite par Erdheim et Stumme. Ces modifications ont d'ailleurs été attribuées par certains auteurs (Berblinger, 1914; Gentilli, 1920; Urasov, 1927; Haterius et Charipper, 1931; Brouha et Desclin, 1931; Desclin, 1932; Beato, 1935, d'autres encore) à la sécrétion interne de progestérone du corps jaune.

B) *Etat de lactation*. — Dans la lactation, Haterius (1932) observe chez le rat les mêmes modifications que dans la grossesse. Même remarque chez le cobaye par Piccone (1933).

C) *Etat de castration*. — En ce qui concerne la castration, les premiers, en 1908, Tandler et Gross observaient sur les radiographies de la selle turcique des eunuques une augmentation du volume de la selle, attribuée à une hypertrophie de l'hypophyse. L'étude anatomo-histologique de l'hypophyse de l'eunuque et des femmes castrées, par Kon, montre que cette hypertrophie résulte de l'hyperplasie des cellules chromophiles de la partie glandulaire. Dans certains cas, au surplus, il observait une augmentation des cellules éosi-

nophiles (oxyphiles), bien que, dans d'autres cas, les cellules basophiles étaient également bien développées.

Rössle en 1914 remarque que l'hypertrophie de l'hypophyse est moins constante qu'une altération histologique des cellules du lobe antérieur, altération consistant surtout en l'augmentation du nombre et en des variations dans la formation des éosinophiles. En 1930, Philipp observe, dans l'ovariectomie, une augmentation du nombre des éosinophiles ainsi qu'une augmentation de la quantité des colloïdes.

Chez l'animal, Fichera en 1905 observe après castration une augmentation de dimension de l'hypophyse ainsi qu'une augmentation du nombre des éosinophiles. D'après Hatai (1913) et Addison (1917), la modification histologique la plus importante apportée par la castration du rat est l'apparence des cellules basophiles qui augmentent en nombre et qui, environ deux mois après l'opération, se vacuolisent, constituant ainsi les cellules dites de castration. En 1933, Stein, montrant que ces modifications portent exclusivement sur l'hypophyse antérieure, signale l'apparition, après la castration, de colloïdes qui sont pratiquement absents dans l'hypophyse du rat normal.

III. — RÔLE SPÉCIFIQUE

DES DIVERSES CELLULES ANTÉHYPOPHYSAIRES

Avant de terminer cette étude histologique, nous devons rappeler brièvement les tentatives de certains auteurs en vue d'établir le support histologique des divers principes responsables des fonctions préhypophysaires.

Dans un chapitre ultérieur, nous préciserons quels sont les multiples hormones ou principes sécrétés par le lobe

antéhypophysaire. Sans entrer dans le détail et sans discuter la spécificité ou la valeur de celles-ci, nous dirons que les principales hormones sont les hormones gonadotrope, somatotrope, thyrotrope, adrénotrope, pancréatotrope, parathyrotrope.

A) *Cellules éosinophiles*. — C'est aux cellules éosinophiles que semble dûe la sécrétion de l'hormone somatotrope, comme l'ont bien démontré Smith et Smith en 1923, et comme le montre l'aspect histologique de l'acromégalie qui s'accompagne d'une hypersécrétion de ces cellules. Cependant, il semble que ces cellules soient également responsables de la sécrétion de l'hormone pancréatotrope et gonadotrope chez l'homme et chez le porc (Philipp, 1930; Krauss, 1932/33).

B) *Cellules basophiles*. — On a longtemps supposé que l'hormone gonadotrope était surtout élaborée par les cellules basophiles. En effet, chez le hérisson, ces cellules s'observent exclusivement à l'époque de l'activité sexuelle, au moment de l'hibernation, et, chez le rat et le lapin, la castration, qui augmente l'activité gonadotrope de l'hypophyse, accroît également le nombre et la dimension des cellules basophiles. Cependant les récentes observations d'Herlant (1938), sur la non-concordance du pouvoir gonadotrope de l'hypophyse et du nombre des cellules basophiles, permettent de conclure que celles-ci ne sont pas seules en cause dans l'élaboration des hormones gonadotropes. L'hormone thyrotrope semble sécrétée aussi par les basophiles, comme le montre l'observation chez le bœuf et le crapaud. Cependant, chez le rat femelle, les modifications de l'hypophyse aux différents stades du cycle oestral font supposer que les cellules éosinophiles sécrètent une hormone folliculo-stimulante. Et chez l'homme, dans l'hypophyse antérieure du castrat qui sécrète,

comme l'on sait, de l'hormone folliculo-stimulante, on observe également une modification des éosinophiles.

Enfin, comme l'ont montré Evans et Simpson (1929), Lipschütz et Reyes (1932), il y a une plus grande quantité d'hormone gonadotrope dans l'hypophyse de la femelle que chez le mâle, et cette différence est en rapport avec la plus grande quantité de chromophiles, en particulier, d'éosinophiles dans l'hypophyse du rat mâle.

CONCLUSIONS

Ainsi, les faits anatomiques rapportés ci-dessus mettent en évidence les rapports étroits de la préhypophyse aussi bien avec les lobes voisins, dont elle diffère cependant embryologiquement, qu'avec les régions diencéphaliques.

L'histologie montre l'aspect hétérogène de cette glande et conduit à attribuer aux divers principes qu'elle élabore un substratum cytologique défini.

Ces renseignements sont précieux pour le physiologiste et le pharmacologue dont ils facilitent les connaissances sur le rôle fonctionnel de l'hypophyse.

DEUXIÈME PARTIE

ROLE FONCTIONNEL DE LA PREHYPOPHYSE

Le rôle fonctionnel multiple et complexe de l'hypophyse, soupçonné depuis longtemps par le clinicien, n'est apparu que récemment, grâce à la méthode physiologique. C'est, en effet, l'expérimentation sur l'animal qui a permis, d'une part de découvrir et de dissocier les troubles si divers produits par l'ablation de l'hypophyse, et, d'autre part, d'en confirmer la nature par la contre-expérience des greffes ou implantations de glande.

Actuellement, l'observation des troubles exercés par l'hypophysectomie et des restaurations fonctionnelles apportées par l'implantation de préhypophyse a démontré d'une façon décisive que l'hypophyse, « l'organe central de la constellation endocrine » (Houssay) exerce un triple rôle fonctionnel, somatique, métabolique et de régulation endocrine.

Au cours des chapitres qui vont suivre, nous envisagerons successivement ces divers points de vue. Le premier chapitre sera consacré à l'observation des troubles chez l'animal hypophyséoprive. Dans un deuxième chapitre, nous décrirons l'action des implantations d'hypophyse.

CHAPITRE I

ETUDE DES TROUBLES FONCTIONNELS CONSÉCUTIFS A L'HYPOPHYSECTOMIE

La démonstration cruciale de l'action des hormones doit être apportée, suivant la définition de Gley, par la disparition des effets physiologiques après l'ablation de l'organe. C'est pourquoi, afin d'élucider l'action de l'hypophyse, différents auteurs se sont efforcés de procéder à l'extirpation de cette glande chez divers animaux. Dans certains cas et, en général, surtout au cours des premières expériences, les résultats ont été assez décevants et souvent contradictoires; ce fait peut être attribué à la lésion des organes voisins de l'hypophyse ou à la difficulté de son ablation. Nous résumerons très brièvement les résultats les plus décisifs apportés parmi les nombreux essais poursuivis depuis 1920.

Après avoir envisagé le choix de l'espèce animale propre à l'expérimentation, nous décrirons les résultats produits par l'hypophysectomie sur la régulation de la croissance, du métabolisme général et du système endocrinien.

I. — CHOIX DES ANIMAUX

C'est surtout sur les mammifères que, malgré la difficulté expérimentale, on s'est efforcé de réaliser l'hypophysectomie. Les essais effectués restent parfois douteux en raison de la fréquence de lésions concomitantes des organes voisins si faciles à atteindre. Aussi a-t-il été nécessaire d'étendre cette

expérimentation à d'autres espèces animales (oiseaux et poïkilothermes) chez lesquelles l'hypophyse est d'un abord plus facile.

§ 1. — MAMMIFÈRES. — Les principaux mammifères expérimentés furent et sont encore le chien, le rat et d'autres rongeurs (souris, cobaye, lapin).

1° *Le Chien.* — Il semblerait qu'on eût dû faire un très grand nombre d'expériences sur le chien qui est, on peut le dire, l'animal de laboratoire le plus adéquat. Malheureusement l'extirpation de l'hypophyse est, chez cet animal, particulièrement difficile, surtout chez l'adulte (Crowe, Cushing). Aussi, n'existe-t-il pas de travaux vraiment décisifs et les résultats obtenus méritent d'être discutés. C'est ainsi que les observations publiées en 1886 par Horsley ne sont pas probantes : elles ne peuvent s'expliquer que par une hypophysectomie partielle. Au contraire, les opérations tentées par Paulesco en 1907, et suivies de la mort des chiens 24 heures après l'intervention, ont vraisemblablement dû être accompagnées d'une lésion de l'hypothalamus ou d'un autre organe voisin.

2° *Le rat.* — Si les expériences réalisées sur le chien ne donnent pas entière satisfaction, par contre les nombreuses extirpations de l'hypophyse tentées sur le rat se révélèrent excellentes en raison d'une part de la résistance à l'infection de cet animal, d'autre part, par suite de la facilité et de l'économie avec laquelle les chercheurs peuvent se procurer ce rongeur, et enfin et surtout grâce à la technique de Smith en 1927, qui a préconisé d'aborder l'hypophyse par voie parapharyngée, technique suivie par les autres expérimentateurs (Freud, Cahen et Ardoint), avec cependant quelques modifications.

3° *Autres mammifères.* — Chez quelques autres mammifères, la souris par exemple, l'hypophysectomie fut moins souvent réalisée en raison de la grande mortalité qui la suivait. Mais une technique récente, préconisée par Frédéric Thomas, a permis d'améliorer le rendement de cette opération.

§ 2. — OISEAUX. — Les oiseaux eux-mêmes n'ont pas été sans éveiller les recherches des physiologistes. L'hypophysectomie a en effet été réalisée sur diverses espèces, en particulier sur le coq, le canard et le pigeon, par Mitchell (1929), Martins (1933), Hill et Parkes (1934). Mais cette opération semble assez dangereuse surtout chez le coq dont, d'après Hill et Parkes, la mortalité s'élève à 80 % 48 heures après l'intervention.

§ 3. — POÏKILOTHERMES. — Malgré la grande différence existant entre ces animaux inférieurs et les différents mammifères envisagés précédemment, l'étude des effets de l'hypophysectomie chez cette espèce animale n'est pas sans intérêt, d'une part en raison de la facilité opératoire, et d'autre part en raison des tests précis et des caractères nets et spécifiques qu'on observe après cette intervention.

1° Chez le poisson, cette étude n'a été faite que par quelques auteurs, par Orias en particulier en 1932 sur *Mustelis canis*.

2° Chez les amphibiens, au contraire, des études systématiques ont été réalisées : salamandres, lézards, grenouilles et crapauds.

Ainsi, l'habileté des expérimentateurs est telle qu'elle permet d'effectuer l'ablation de l'hypophyse dans toute la série animale, rendant possible l'emploi de tests souvent précieux et la confirmation des résultats expérimentaux.

II. — OBSERVATION

DES TROUBLES CAUSÉS PAR L'HYPOPHYSECTOMIE

Il reste à envisager quelle est la nature des troubles observés après hypophysectomie. Ceux-ci sont très nombreux et ont été décrits systématiquement en envisageant les différents appareils et organes qu'ils atteignent. Pour la commodité et la clarté de l'exposition, nous décrirons successivement les modifications apportées dans la régulation de la croissance, la régulation du métabolisme général, et la régulation des glandes endocrines (sexuelles, thyroïdiennes, parathyroïdiennes, surrénaliennes et thymiques).

§ 1. — RÉGULATION DE LA CROISSANCE. — De tous ses rôles, celui de la préhypophyse sur la régulation de la croissance fut le premier connu, bien que cette démonstration ait été apportée non par la physiologie, mais par la clinique (Pierre Marie, 1886).

Expérimentalement, chez le jeune chien, Aschner (1912) et Smith (1932) démontrèrent que l'hypophysectomie provoquait un arrêt de sa croissance et aussi parfois une augmentation de son poids par suite d'une surcharge de graisse.

Chez le rat, après l'extirpation du lobe antérieur de l'hypophyse, la croissance cesse presque immédiatement (Smith). Ceci n'est d'ailleurs vrai que pour les rats déjà adultes et d'un poids supérieur ou égal à 100 grammes. En effet, sur les animaux plus jeunes (Collip, Selye et Thomson, 1933), la croissance peut se prolonger après l'hypophysectomie. Il faut noter aussi que l'arrêt de la croissance est plus frappant chez le rat mâle hypophysectomisé que chez la femelle : cette différence tient à ce que le rat mâle normal grandit davantage que le rat femelle normal de la même souche.

D'après Smith (1916) et Allen (1917), l'hypophysectomie retarde la croissance des jeunes têtards. En 1928, Allen montra qu'après ablation de la partie glandulaire de l'hypophyse, les têtards de *Rana aurora daytoni* poussaient plus lentement que ceux auxquels on avait enlevé la thyroïde. D'autre part, selon Greenwood (1924), les larves de salamandre ont une croissance normale si elles sont hypophysectomisées après le développement de leur thyroïde. Enfin, en 1932, d'après Burns et Buyse, certaines variétés d'axolotls ont une croissance normale malgré l'extirpation de leur hypophyse. Ces expériences montrent que les résultats diffèrent de ceux obtenus chez les mammifères. Ce fait est dû à ce que l'hypophysectomie réalisée chez ces larves correspond en somme à une opération effectuée chez les mammifères *in utero*. Cette anomalie n'est donc qu'apparente et on peut conclure de tous ces travaux que l'action somatotrope de l'hypophyse s'observe dans tout le règne animal.

§ 2. — RÉGULATION DU MÉTABOLISME GÉNÉRAL. — En plus de cette participation de la préhypophyse dans les phénomènes de croissance, l'hypophyse intervient aussi pour réguler le métabolisme général, qu'il s'agisse du métabolisme basal ou du métabolisme des divers constituants cellulaires (glucides, protides, lipides).

1° *Métabolisme basal*. — Comme l'a montré Charles, la consommation d'oxygène est moindre chez les amphibiens hypophysectomisés que chez ceux dont on n'avait extirpé que la posthypophyse. Le quotient respiratoire est de 1,09 au lieu de 0,82 pour les normaux.

Mais, en plus de cette action sur le métabolisme basal, la préhypophyse joue un rôle considérable sur la régulation du métabolisme des glucides, des protides et des lipides.

2° *Métabolisme des glucides.* — Cette étude a été abordée chez divers animaux (chien, rat, oiseaux, poïkilothermes).

Sachs et Mac Donald, en 1925, Pickat en 1927, Koster et Geesink, en 1929, observent de l'hypoglycémie chez les chiens hypophysectomisés; ce fait est confirmé par Biasotti et Houssay (1931-32) et D'Amour et Keller (1933). Il semble que l'hypophysectomie augmente la concentration de l'insuline dans le sang, et ceci est dû à un taux plus élevé de la sécrétion du pancréas. Le sang des chiens hypophysectomisés, en effet, produit une hypoglycémie (Cowley 1931). Ces résultats ne furent cependant pas confirmés par Di Benedetto (1934).

Pour Klug (1928), D'Amour et Keller (1933), Lucke, Heydemann et Hechler (1933), et Biasotti (1934), l'hypophysectomie modifie la courbe de l'hyperglycémie provoquée avec élévation de la glycémie et retard dans le retour à la normale plus accentués que chez les chiens normaux. Seul, et contrairement à tous ces auteurs, Fujimoto (1932) observa une diminution de l'hyperglycémie. L'hypophysectomie ne modifie le taux du glycogène ni dans le foie ni dans les muscles striés (Aschner 1942, Houssay, Hug et Malamud, 1922), bien que l'hyperglycémie adrénalinique soit moindre que chez le normal (Aschner 1942, Fujimoto 1932). Il y a hypersensibilité à l'insuline (1) (Houssay, Ishikawa, Fujimoto, Di Benedetto, Lucke, Heydemann et Hechler).

(1) En 1934, Kepinov et Guillaumie anastomosent la veine pancréatique d'un chien normal ou hypophysectomisé et la jugulaire d'un chien normal chez lequel ils ont ligaturé les veines surrénales. Ils observent alors une hypoglycémie considérable chez le chien receveur quand celui-ci reçoit le sang de la veine pancréatique d'un chien hypophysectomisé. Il semblerait donc qu'il y ait augmentation de l'insulinémie. Cependant, le quotient respiratoire s'élève après administration de sucre à des chiens hypophysecto-

Enfin, Houssay et ses collaborateurs ont montré qu'après ablation, non seulement de l'hypophyse, mais également du pancréas, le chien ainsi préparé, « le chien d'Houssay », comme on le dit classiquement, pouvait avoir une vie normale sans administration d'insuline, avec une légère glycosurie, mais sans jamais présenter d'acétonémie et ayant une glycémie moindre que chez le chien dont on a enlevé le seul pancréas. En somme, l'expérience du célèbre physiologiste argentin a pu faire conclure — et certains auteurs l'ont fait improprement — que le pancréas et l'hypophyse étaient antagonistes l'un par rapport à l'autre.

Sur les rats hypophysectomisés et maintenus à l'état de jeûne, Philipps et Robb (1934), ont observé de l'hypoglycémie, ainsi qu'une moindre absorption intestinale du glucose et une moindre mise en réserve de glycogène dans le foie et le muscle.

Chez les oiseaux, Hill, Corkill et Parkes (1934) remarquent que l'hypophysectomie produit une hypoglycémie qui s'accompagne d'une hypersensibilité à l'insuline.

D'après Orias (1932), chez *Mustelis canis*, l'hypophysectomie est sans effet sur la glycémie, mais, adjointe à la pancréatectomie, elle diminue l'hyperglycémie provoquée par l'ablation exclusive du pancréas.

misés (Biasotti, 1934). De plus, Gaebler (1929) ne trouve aucune modification du métabolisme basal chez les chiens après hypophysectomie. Ces observations montrent que la tolérance au sucre n'est pas due à l'hyperinsulinémie produite par l'hypophysectomie.

Corkill, Marks et White (1934) observent que l'hypophysectomie produit surtout un dérangement dans la mise en réserve et dans la libération des glucides. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par l'hypersensibilité à l'insuline d'une part, par l'action moindre de l'adrénaline sur la glycémie d'autre part, et enfin par une diminution de la tolérance au sucre des chiens hypophysectomisés. Ceci ne s'observe pas chez les lapins ou les crapauds hypophysectomisés.

Houssay et Rietti, Biasotti, Di Benedetto et Mazzocco ont montré que, chez le crapaud, l'hypophysectomie diminue la glycémie ainsi que la concentration du glycogène hépatique avec hypersensibilité à l'insuline. Enfin, chez des crapauds rendus diabétiques par pancréatectomie, l'hypophysectomie pratiquée ultérieurement fait disparaître la glycosurie et diminue la glycémie. Zwarenstein et Bosman (1932) observent chez une autre variété de crapaud, non une hypoglycémie, mais une moindre hyperglycémie provoquée.

3° *Métabolisme des protides.* — D'après Plaut (1922), Liebesny (1925), Kestner et Foster (1926), Peters (1930), Sylla (1934), le pouvoir spécifique dynamique des protides, c'est-à-dire l'augmentation de production calorique au cours de la digestion des protides, diminue ou est supprimé par la préhypophysectomie. Kestner en conclut que ce phénomène résulte d'une sécrétion préhypophysaire. Il ne nous semble pas cependant qu'il s'agisse d'une action directe, mais indirecte, produite par l'intermédiaire du lobe postérieur et de la thyroïde, car elle n'existe ni chez l'animal post-hypophysectomisé, ni chez le sujet thyroéoprive (1).

Chez le chien hypophysectomisé et à jeun, l'excrétion des produits azotés est considérablement diminuée, d'après Aschner (1912), Braier (1931, 1933). Ces auteurs ont montré par contre que l'excrétion azotée était normale chez les chiens hypophysectomisés, mais non en état de jeûne, pendant les 24 premières heures après l'opération, alors qu'elle

(1) Quelques auteurs ont remarqué que, chez le chien et le rat, la réponse spécifique aux protéines pouvait être diminuée ou empêchée par la thyroïdectomie. D'autre part, l'hormone thyroïdienne semble diminuer la réponse chez le chien. (Schittenhelm et Eisler 1932, Feuling 1933). Seuls Foster et Smith (1926), qui expérimentaient sur les rats, trouvèrent que l'hypophysectomie inhibait la réponse aux protéines.

est moindre pendant les huit premières heures. En 1933, selon Braier, l'excrétion d'allantoïne augmente alors que l'excrétion d'acide urique et de créatinine diminue chez les chiens hypophysectomisés; la concentration des acides aminés reste à peu près inchangée.

4° *Métabolisme des lipides.* — Enfin, la préhypophyse participe à la régulation du métabolisme des lipides : augmentant l'acétonémie (Burn et Ling) et diminuant la lipidémie (Anselmino et Hoffmann), surtout en période de digestion d'un repas riche en lipides ou dans l'inanition prolongée, quand l'organisme « brûle ses graisses ». En 1933, Munoz observa que l'hypophysectomie pouvait causer, chez le chien, de légères modifications de la concentration des acides gras, du cholestérol et des lipoïdes phosphorés. Rielli, en 1934, constate que l'hypophysectomie produit une légère diminution des corps cétoniques de l'urine du chien.

§ 3. — RÉGULATION DU SYSTÈME ENDOCRINIEN. — On avait tout lieu de penser que, du fait du rôle très important de l'antéhypophyse sur le métabolisme général, cette glande devait agir sur le système endocrinien. L'expérience a vérifié cette hypothèse et a montré le rôle extrêmement important que joue la préhypophyse aussi bien sur les glandes génitales mâle et femelle que sur la thyroïde, les parathyroïdes, le pancréas et le thymus.

1° *Glandes génitales.* — L'action du lobe antérieur de l'hypophyse sur les glandes génitales semble la mieux établie. L'ablation de la préhypophyse conduit à l'atrophie de l'appareil génital mâle et femelle.

A) Appareil génital mâle. — Chez le chien hypophysectomisé, les testicules et les caractères sexuels secondaires, ou bien régressent s'il s'agit d'un chien pubère, ou bien ne se manifestent pas s'il s'agit de jeunes chiens. De même

chez le rat hypophysectomisé, on observe une dégénérescence et une atrophie notables des testicules. On remarque aussi une atrophie marquée des vésicules séminales et de la prostate. Le désir sexuel est perdu plus rapidement et plus complètement après l'hypophysectomie qu'après la castration (Smith 1930, Wiesner et Sheard 1933). Enfin, Reiss, Druckrey et Hochwald (1933) constatèrent une diminution nette de la consommation en oxygène dans des testicules isolés.

Chez les oiseaux, Hill et Parkes constatèrent une dégénérescence des testicules, ainsi qu'une régression des caractères sexuels secondaires : tels que la crête et la barbe du coq, ainsi que le plumage.

De même, Giusti et Houssay (1923-24), Houssay et Giusti (1930) signalent une atrophie des testicules chez les crapauds mâles hypophysectomisés. Enfin, chez les salamandres et les lézards, Woronzowa et Blacher (1930), ainsi que Burns et Buyse (1932), montrèrent que l'hypophysectomie produit une dégénérescence plus marquée des testicules que des ovaires. L'épithélium germinatif de l'animal impubère ne se développe pas et dégénère. Cependant, quelques mois après l'opération, on observe une légère régénérescence. Chez les animaux opérés après leur maturité sexuelle, on observe une dégénérescence particulièrement nette des testicules ainsi qu'une régression des caractères sexuels secondaires.

Pour être complet, signalons que Schoeffer (1933) observe après hypophysectomie, chez les reptiles, une atrophie des testicules.

B) Glandes génitales femelles. — Cette action a été mise en évidence chez la chienne, la rate, les autres mammifères, enfin les poïkilothermes. a) *Chienne et rate*. — Chez la

chienne hypophysectomisée, on note une régression des ovaires et des caractères sexuels secondaires. Chez la femelle pleine, l'hypophysectomie est suivie, d'après Aschner, dans certains cas, d'avortement; dans d'autres cas, au contraire, la mise bas est possible, avec survie précaire des jeunes.

Chez la rate, Smith, le premier, décrivit avec minutie les modifications de l'appareil génital produites par l'hypophysectomie : au niveau des ovaires, atrophie de tous les follicules et persistance anormale des corps jaunes. De plus, en 1933, Smézy observe l'augmentation du taux de l'ovogénèse, et, la même année, Selye décrit, chez les rats hypophysectomisés à l'âge de 18 jours et tués 10-25 jours plus tard, la présence dans les ovaires de follicules normaux ainsi que de follicules atrophiques; les cellules thécales subissent les dernières la dégénérescence. En 1933, Selye, Collip et Thomson montrèrent que, chez des rates pubères de 6 à 8 mois, les ovaires étaient constitués par des cellules d'origine thécale. Enfin, Smith reconnaît que, chez la rate hypophysectomisée, le cycle oestral et probablement l'ovulation ne se produisent pas.

Chez des rates pleines, d'après Pencharz et Long (1933), Selye, Collip et Thomson (1933) et Bergmann (1934), l'hypophysectomie, pratiquée entre le dixième et le vingtième jour de la grossesse, a pour résultat, soit la mort du fœtus et sa résorption, soit, et sans qu'on en comprenne la raison, une prolongation de la grossesse. Mort ou vivant, le jeune rat peut être mis à bas.

b) *Autres mammifères.* — L'action de l'hypophysectomie sur les glandes génitales de la lapine présente un intérêt considérable parce que l'on sait, d'une part, que l'ovulation ne se produit qu'après le coït et que d'autre part, cette observation a été le point de départ des recherches sur le diagnos-

tic biologique de la grossesse. Or, il existe une série de résultats importants constatés sur la lapine : Fee et Parkes, en 1929, montrèrent que, chez la lapine, l'ovulation, qui survient normalement 10 heures après le coït, peut être empêchée si l'hypophysectomie est faite moins d'une heure après le coït. Si, par contre, l'opération est faite plus d'une heure après la copulation, l'ovulation se produit et les corps jaunes se développent, mais, plus lentement que normalement (Leanesly, Fee et Parkes (1930).

Ces observations furent confirmées par Smith et White (1931) qui montrèrent, en outre, que les corps jaunes se développaient pendant environ 2 jours après l'opération, mais que, 8 jours plus tard, ils avaient définitivement commencé à régresser.

c) *Poikilothermes*. — Chez les amphibiens, on remarque, plus facilement chez les adultes ou les impubères que chez les larves, l'impossibilité de développement des gonades. Atwell, en 1932, remarque, sur des têtards de *Rana sylvatica* hypophysectomisés, que la partie centrale de leurs ovaires contient de grands ovocytes entourés de cellules interstitielles, alors que la partie corticale renferme de nombreuses ovogonies. Giusti et Houssay (1922-24), Hogben et Shapiro (1934) ont particulièrement étudié les effets de l'hypophysectomie sur l'appareil génital femelle des crapauds : chez *Bufo marinus*, l'hypophysectomie pratiquée au printemps est suivie de l'expulsion de l'œuf ; chez *Xenopus laevis*, d'une régression de l'ovaire. Chez les salamandres et les lézards, de l'ablation de l'hypophyse résulte un développement incomplet ou une régression des ovaires. Enfin, Woronzowa et Blacher, en 1930, Burns et Buyse en 1932, et Dubowik en 1935 observent en particulier une atrophie très importante des follicules.

2° *Glandes mammaires.* — A l'étude des glandes génitales femelles vient tout naturellement se joindre celle des glandes mammaires des divers animaux.

Chez le rat, Collip et d'autres auteurs en 1933, Jeffers en 1935 ont conclu que l'hypophysectomie empêche la sécrétion lactée mais n'exerce aucun effet sur la croissance de la glande mammaire qui peut continuer à se développer malgré l'absence de l'hypophyse. Selye, Collip et Thomson en 1933 sur la souris, Mc Phail et Parkes (1933), Anselmino et Pencharz (1934), Macchiarulo et Amelotti (1934), sur le cobaye, Hill et Parkes (1932-33) et Mac Phail (1933, 1935), sur le furet, aboutissent aux mêmes conclusions.

3° *Glande thyroïde.* — Après hypophysectomie ou seulement préhypophysectomie, la thyroïde devient inactive et s'atrophie même (Aschner 1912, Ascoli et Legnani 1912, Houssay 1916, Dott 1923, Smith 1926-30, Koster 1929, Houssay, Biasotti et Mazzocco 1931, Mc Phail 1935). Son aspect histologique se modifie d'ailleurs : en effet, tandis que les cellules épithéliales deviennent aplaties, il y a persistance de la colloïde.

Adler, en 1914, découvre que la destruction de l'hypophyse au galvanocautère empêche la métamorphose des têtards de *Rana temporaria*. Des expériences d'hypophysectomie, faites par Smith (1916 et suivantes) et Allen (1917 et suivantes) confirment ces résultats et de plus montrent qu'il y a hypofonctionnement de la thyroïde.

Ces résultats furent confirmés, d'une façon décisive, par Smith et Allen qui, en 1916, supprimèrent la préhypophyse des têtards sans produire de lésions au niveau du cerveau comme avait pu le faire Adler. Et, depuis, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'hypophysectomie empêche la métamorphose des têtards parce qu'il y a en même temps

atrophie de la thyroïde (Smith, 1916-20, Allen 1917-18-22-24-25, Smith et Smith, 1922, Magdalena 1933).

En 1923, Winton et Hogben remarquent que l'hypophysectomie ou même seulement la seule préhypophysectomie diminue le métabolisme des grenouilles mâles. En 1931, Charles observe les mêmes résultats sur *Xenopus laevis*.

En même temps que la métamorphose, la préhypophyse produit des changements histologiques au niveau de la thyroïde : les colloïdes disparaissent et les cellules acineuses deviennent cuboïdes (Uhlenhuth et Schwartzbach 1927-28, Ingram 1929, Grant 1931, Clements 1932).

Shaefer, en 1933, montra que l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse produisait chez les reptiles un hypofonctionnement du corps thyroïde.

Effets de la thyroïdectomie. — L'hypothèse que la préhypophyse sécrète, après thyroïdectomie ou en présence d'une déficience de la thyroïde, une hormone identique à la thyroxine est née des observations de Rogowitsch (1888).

Houssay, Novelli et Sammartino en 1932, Kuschnisky en 1933, Hohlweg et Junkmann en 1933 remarquèrent que, chez le rat, le cobaye et le chien, la thyroïdectomie ne modifiait pas l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse. Ces résultats sont d'ailleurs contraires à ce que l'on pouvait supposer d'après la gonadectomie qui augmente la quantité gonadotrope de l'hypophyse.

En 1930, Evans et Simpson concluaient que la thyroïdectomie diminuait la quantité d'hormone gonadotrope.

En 1933-35, Van Dyke et Chen montrent que, chez le lapin, la thyroïdectomie diminue la concentration de l'hormone d'ovulation de l'hypophyse et cela même en dépit de l'hypertrophie pituitaire.

D'après Kuschinski (1933) et Hohlweg et Junkmann (1933), la thyroxine diminue la quantité d'hormone thyroïdienne de l'hypophyse.

En 1914, Livingston empêche l'hypertrophie pituitaire chez des lapins mâles thyroïdectomisés en administrant de la thyroïde.

Ces faits montrent que la thyroxine diminue la formation de l'hormone thyroïdienne. Cependant, l'absence de thyroïde ne favorise pas l'augmentation de la quantité d'hormone thyroïdienne.

4° *Glandes parathyroïdes*. — Chez le chien, Koster (1930), Houssay et Sammartino (1933) observent une relation de cause à effet entre l'atrophie des parathyroïdes et l'hypophysectomie, qui ne se produit cependant que dans 70 % des cas, sauf chez l'animal thyroïdectomisé et pancréatectomisé (Houssay). De plus, l'hypophysectomie diminuerait (Gerschmann 1931) ou non (Houssay) la calcémie. Chez le rat, l'hypophysectomie ne s'accompagnerait d'hypocalcémie qu'avec un régime dépourvu de calcium pendant une longue durée (Anderson et Oastler 1938), et augmenterait l'excrétion urinaire du calcium (Perla et Sandberg, 1936).

Chez les têtards, l'hypophysectomie produit une atrophie des corps épithéliaux, lesquels sont l'homologue des parathyroïdes chez les mammifères (Smith). De plus, en 1931, Charles trouve que l'ablation de l'hypophyse amène, chez les crapauds femelles, une hypocalcémie.

5° *Glandes surrénales*. — Le premier, Smith, a montré que l'hypophysectomie produit, au niveau des surrénales, une atrophie marquée des cellules de la corticale, alors qu'elle ne modifie pas la médullaire. C'est là un fait général qui a pu être mis en évidence sur les divers animaux.

Aschner montra que la cortico-surrénale était hypertrophiée, mais sans modification de la médullo-surrénale. Ces résultats sont contestés par Ascoli et Legnani 1912, et Houssay, Biasotti et Mazzocco 1933, qui observent d'une façon décisive une atrophie de la cortico-surrénale et non de la médullaire ou de la teneur en adrénaline (Houssay et Mazzocco 1933).

Les expériences de Smith en 1930 établirent que, chez le rat également, l'hypophysectomie amène l'atrophie de la cortico-surrénale, s'accompagnant d'une réduction du cytoplasme cellulaire, alors que la médullaire n'est pas modifiée dans sa structure. L'atrophie de la cortico-surrénale serait précédée d'une hémorragie au niveau de la zone réticulaire (Perla) et de l'apparition d'une zone sudanophile de nature absolument spécifique (Reiss, Bahut, Ostreicher et Aronson 1936). D'autre part, les rats hypophysectomisés, à l'inverse des rats normaux, ne survivent pas à la décapsulation (Shumacker et Firor 1934), et l'hypertrophie surrénalienne compensatrice ne se produit pas après l'ablation d'une seule surrénale chez les rats hypophysectomisés (Collip et ses collaborateurs 1933, Shumacker et Firor, 1934).

Cette modification se retrouve chez le reptile dont la surrénale s'atrophie après hypophysectomie (Schaefer).

6° *Thymus*. — Pour Aschner, 1912, et Koster, 1930, le thymus est plus développé et persiste plus longtemps chez le chien hypophysectomisé.

Au contraire, Ascoli et Legnani (1912), Houssay et Hug (1921), Smith (1930), Kapran (1932), Houssay et Lascano-Gonzalez (1934) infirment cette assertion, observant une accélération de l'involution thymique par suite de l'hypophysectomie chez l'animal jeune (chien ou rat). Ce fait

s'observerait même chez l'hypophysectomisé à l'âge adulte (Richter et Wislocki 1930).

§ 4. — **CONSTITUANTS DU SANG.** — Pour que notre étude soit complète, nous signalerons les modifications des autres constituants sanguins, minéraux ou organiques, qu'entraîne l'hypophysectomie chez le chien.

1° *Ions métalliques.* — La littérature signale des résultats contradictoires sur le métabolisme des ions sauf pour le sodium et le chlore qui, d'après la totalité des auteurs, ne serait pas modifié (Mazzocco 1927, Marenzi et Gerschmann 1935). La teneur du sang en potassium et en magnésium est soit diminuée (Marenzi et Gerschmann 1935), soit inchangée (Mazzocco 1927). De même la concentration du phosphore minéral est pour les uns (Mazzocco, 1927, Gerschmann 1934 et Marenzi et Gerschmann 1935) inchangée, et pour les autres (Kobayashi 1931, et Ichijo 1934) diminuée.

2° *Constituants organiques.* — En 1931, Fukushima conclut de ses expériences que la concentration des acides gras, lipoides phosphorés et cholestérol, est plus élevée dans le sang des chiens hypophysectomisés que chez les chiens normaux. Enfin, avec Houssay et Mazzocco, 1922, nous pouvons dire que l'azote non protéique n'est pas modifié par l'hypophysectomie chez le chien.

CHAPITRE II

ACTION DES IMPLANTATIONS D'HYPOPHYSE

La démonstration décisive sur le rôle fonctionnel de l'hypophyse, quelle que soit l'importance des expériences ci-dessus décrites, ne pouvait être apportée que par la contre-épreuve de la récupération fonctionnelle des divers appareils et organes après implantation ou greffe de glande. Cette belle démonstration a été apportée simultanément par Loeb et Smith. Elle a été confirmée pleinement par d'autres auteurs.

Dans les lignes qui vont suivre, nous rapporterons ces résultats en envisageant successivement les effets de croissance (somatotropes), l'action sur le métabolisme général et sur la régulation endocrinienne.

I. — EFFET SUR LA CROISSANCE. — Nous avons vu précédemment que l'hypophyse était le régulateur le plus essentiel de la croissance. Cette assertion, que montrent l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse ainsi que la clinique, doit être confirmée par l'implantation.

Quelle est donc l'action de l'implantation sur la régulation de la croissance ? Smith (1927-1930) a montré que l'implantation de la glande pituitaire, de même que l'injection d'extraits, produit chez les rats hypophysectomisés une reprise de la croissance. D'autre part, il remarque que, si l'administration d'extraits et l'implantation produisent des effets semblables sur le poids et la taille des animaux hypo-

physectomisés, l'implantation, toutefois, semble avoir plus d'action sur les gonades, la thyroïde et les surrénales. Selon Van Dyke et Wallen-Lawrence et, comme nous le verrons ultérieurement, contrairement à ce qui se passe avec les extraits de préhypophyse, l'âge des animaux ne modifie pas les effets de l'implantation. L'implantation de glande fraîche de préhypophyse rend normales les souris naines élevées par Smith et Mac Dowell (1930-31). Enfin, pour Shumacker et Firor (1934), l'implantation d'hypophyse chez des rats décapsulés est sans effet sur le poids, la croissance ou la survie de ceux-ci.

II. — EFFET SUR LE MÉTABOLISME. — En plus de ce rôle sur la croissance, les implantations d'hypophyse ont aussi une action, d'une part sur le métabolisme basal, d'autre part sur le métabolisme des glucides.

§ 1. — *Métabolisme basal.* — L'administration d'implantations préhypophysaires ne semble pas augmenter le métabolisme basal par stimulation de la thyroïde. Cependant, Benedict et Homans d'une part, Aschner et Porges d'autre part et enfin Houssay en 1934, remarquent tous que l'hypophysectomie produit un abaissement du métabolisme basal du chien, et ils en concluent que cet effet est dû à un hypo-fonctionnement de la thyroïde. Par contre, Foster et Smith (1926) observent les premiers que les homo-implantations d'hypophyse augmentaient le métabolisme basal des rats hypophysectomisés.

§ 2. — *Métabolisme des glucides.* — Houssay et Di Benedetto (1932-33) remarquent que les implantations de préhypophyse produisaient chez les crapauds hypophysectomisés une hyperglycémie importante, plus élevée que celle causée par les extraits.

De même, d'après Houssay et Biasotti (1930-31), Houssay, Biasotti et Rietti (1931), Braier (1933), Kepinov (1934), les implantations de lobe antérieur d'hypophyse amenaient une élévation de la glycémie chez les crapauds et les chiens à la fois hypophysectomisés et pancréatectomisés.

III. — EFFET SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN. — Les implantations d'hypophyse exercent une influence, non seulement sur la croissance et le métabolisme général, mais aussi sur les diverses glandes endocrines : glandes sexuelles, glande thyroïde, glandes surrénales, thymus.

§ 1. — *Effet sur les glandes sexuelles.* — Il est nettement avéré qu'il existe une relation étroite entre l'antéhypophyse et les hormones sexuelles. L'interrelation qui se manifeste entre ces deux appareils a été surtout bien démontrée par Smith, Zondek et Ascheim en 1926.

Nous étudierons les divers effets de l'implantation du lobe antérieur de l'hypophyse sur les glandes sexuelles, d'abord d'animaux hypophysectomisés, puis d'animaux impubères, d'animaux castrés, enfin de femelles gravides. Pour terminer, nous dirons un mot des différents résultats produits par la parabiose.

1° *Animaux hypophysectomisés.* — L'étude des résultats produits par l'implantation de la partie glandulaire de l'hypophyse sur l'hormone gonadotrope des diverses espèces animales sera envisagée à la lumière des expériences faites sur les animaux hypophysectomisés, aussi bien mâles que femelles.

Nous montrerons quelle est l'action de l'implantation préhypophysaire sur les gonades des différentes espèces de mammifères d'abord, et enfin des poïkilothermes, chez lesquels a été réalisée l'hypophysectomie.

En 1928, Reichert montre que l'hétéro-implantation de préhypophyse produit chez la chienne hypophysectomisée une abondante sécrétion vaginale. Smith (1927-1930) observa que l'administration d'homo-implantations antéhypophysaires à des rates ramène à la normalité leurs gonades atrophiées. Il démontra, de même, qu'après implantation l'appareil génital des rats hypophysectomisés redevenait normal, ainsi que l'activité sécrétoire du tissu interstitiel de leurs testicules, et qu'il y avait une restauration complète de la spermatogénèse.

D'après Houssay et ses collaborateurs (1929), enfin, l'homo-implantation de glande antéhypophysaire ramène à la normale les gonades atrophiées aussi bien des crapauds mâles que femelles hypophysectomisés.

2° *Animaux impubères*. — De plus nombreuses expériences ont été faites pour démontrer les effets produits chez les animaux impubères par l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse. Nous étudierons les résultats obtenus d'abord chez les animaux mâles, puis chez les femelles.

A) *Mâles*. — Diverses expériences ont été faites, d'une part sur les différentes espèces de mammifères, d'autre part sur divers oiseaux, enfin sur les poïkilothermes.

En 1926, Smith, Zondek et Ascheim montrent que l'implantation de préhypophyse produit chez les rats et les souris impubères ce qu'ils ont appelé « une maturité sexuelle précoce ». Puis, Smith et Engle observent que l'implantation d'antéhypophyse produisait beaucoup moins de changement dans les gonades des rats ou souris mâles impubères que dans celles des animaux femelles. Toutefois, après 5 ou 6 implantations, ils réussissaient à produire une augmentation, non seulement dans la taille de tout l'appareil génital, testicules exceptés, mais aussi, après au moins une

dizaine d'implantations, une augmentation de la grosseur des testicules eux-mêmes. Ils notent aussi une augmentation sécrétoire des vésicules séminales et de la prostate. Par contre, ils ne remarquent pas de spermatogénèse précoce.

D'autres auteurs, parmi lesquels Steinach et Kun, Voss et Loewe en 1928, Martins en 1929, Borst et Gostimirovic en 1930, Evans et Simpson, Moore et Price en 1933, et Engle en 1932, ont montré que le principal effet de l'implantation préhypophysaire des rats et souris mâles impubères se porte sur les cellules interstitielles. La libération de l'hormone testiculaire devient plus importante, les organes sexuels secondaires augmentent de volume et enfin le désir sexuel est accru.

Smith et Engle, en 1927, Moore et Price, en 1931, et Engle en 1932 observent que les implantations d'anté-hypophyse n'avaient en général pas d'effets sur la spermatogénèse des rats impubères, mais que, par contre, elles produisaient une augmentation de la grosseur des testicules, ainsi qu'une stimulation de la sécrétion interne de ceux-ci.

Domm (1931-33) observe que l'homo-implantation produit une excitation marquée des testicules du coq, et accélère d'une façon précoce la spermatogénèse de cet animal. De plus, les organes sexuels secondaires prennent un plus grand développement après l'homo-implantation. Les homo-implantations ne produisaient que de légers changements sur les gonades du pigeon mâle (Riddle et Flemion (1928).

En 1929, Houssay, Giusti et Lascano-Gonzalez observèrent que les homo-implantations produisaient une augmentation de la grosseur des testicules des crapauds ainsi que le réflexe d'embrassement. Chez les salamandres (Burns et Buyse (1934) l'homo-implantation hypertrophie les testicules et produit une spermatogénèse précoce.

B) Femelles. — Après avoir montré les différents effets exercés par les implantations de lobe antérieur d'hypophyse sur les animaux mâles, il nous faut décrire maintenant les résultats obtenus chez les divers animaux femelles. Nous suivrons toujours le même plan, relatant les expériences faites d'abord sur les diverses espèces de mammifères, puis sur les oiseaux et enfin sur les poïkilothermes.

Les modifications observées au niveau des ovaires des rates et souris impubères par les implantations de lobe antérieur d'hypophyse sont les suivantes : la taille des ovaires augmente, il se produit une libération d'hormones qui amène de l'hyperémie ovarienne, enfin on observe la croissance et la maturation des follicules. Certains même de ceux-ci peuvent entrer en maturité, se rompre et se libérer en un temps très court, produisant ainsi la superovulation de Smith et Engle. Ces faits ont été observés aussi par May après implantation d'hypophyse dans la chambre antérieure de l'œil. Dans d'autres cas, Zondek et Ascheim ont montré qu'il y avait croissance des follicules sans ovulation (1).

Smith et Engle rapportent que, à la suite d'implantations, les souris impubères peuvent procréer. Zwarenstein (1937), et à l'encontre de Giacommino, a réussi à provoquer des modifications nettes chez la souris par greffe d'hypophyse de grenouille.

Les homo-implantations chez des cobayes impubères produisent à la fois la croissance et la maturation des follicules de de Graaf. Watrin, en 1929, Loeb, en 1932, et Aff et Loeb en 1934 ont montré que l'ovulation et, par suite, la for-

(1) Les corps jaunes sont alors formés ou par les follicules rompus ou par les follicules non rompus. Dans ce dernier cas, les cellules lutéiniques dérivent de la *granulosa* et expulsent l'œuf dégénéré, constituant ainsi des corps jaunes atrétiques.

mation des corps jaunes pouvaient être produites par l'implantation de tissu d'espèce homologue et non hétérologue. En 1930, Dubowik remarqua une augmentation ou une reprise de la ponte chez les poules homo-implantées. Riddle et Flemion, en 1928, déclarent que les homo-implantations n'avaient que de légers effets sur les gonades des pigeons femelles.

Houssay, Giusti et Lascano-Gonzalez (1929) montrent que les homo-implantations produisaient l'ovulation chez les crapauds femelles.

D'après Adams (1930-34), confirmé par Stein (1934), l'ovulation, en dehors de la saison normale, peut être produite par des homo-implantations chez les tritons.

3° *Animaux castrés*. — Après avoir étudié les effets des implantations de préhypophyse, d'une part sur les animaux hypophysectomisés, d'autre part sur les animaux impubères, voyons maintenant quels furent les résultats obtenus chez les animaux castrés. Engle en 1929 démontra que la puissance gonadotrope des rats adultes castrés était augmentée, comme le montrent les effets de l'implantation d'ovaires de rats et de souris adultes. Ces résultats furent confirmés en 1922 par Evans et Simpson qui, de plus, observèrent les mêmes effets chez les rats atteints de cryptorchidie. De même, chez le lapin et le cobaye, la castration augmente la sécrétion de l'hormone gonadotrope.

4° *Animaux gravides*. — Chez la jument, l'activité gonadotrope de l'hypophyse antérieure diminue au cours de la grossesse, ainsi que l'ont montré Catchpole et Lyons en 1934, sans doute par suite de la présence, dans le sang des juments pleines, d'une grande quantité de folliculine.

En ce qui concerne les autres animaux, la bibliographie est plus contradictoire. Zondek et Ascheim, à la suite de

l'observation précédente, étudient les effets de l'implantation d'hypophyse chez la souris pleine : l'ovulation peut se produire et est suivie de la formation de corps jaunes plus petits que ceux de la grossesse. Teel, en 1926, et, plus tard, Sontag et Munson en 1934, observent que, chez les rats, la préhypophyse, implantée quotidiennement depuis l'accouplement jusqu'à la délivrance, retarde la gestation.

A l'opposé de ces résultats, Engle et Mermod, en 1928, effectuant des implantations à des rates et des souris pleines, observent des phénomènes bien différents suivant l'époque de la grossesse à laquelle ils effectuent leurs expériences : dans le premier tiers de la grossesse, inhibition de l'implantation, ou résorption du fœtus; dans le tiers moyen, avortement ou résorption du fœtus; enfin, dans le dernier tiers de la grossesse se voit le plus souvent la délivrance normale. Ces auteurs attribuaient ces effets à une abondante libération de folliculine.

5° *Parabiose*. — Pour être plus complète, notre étude doit maintenant envisager les différents effets produits par la parabiose.

Un certain nombre d'auteurs parmi lesquels il faut citer Matsuyama (1921), Goto (1924), Martins (1930), Hill (1932), Levine et Witchi (1933) ont étudié les différents effets produits par la circulation collatérale, principalement sur les rats.

De leurs expériences résultent les conclusions suivantes : 1° la parabiose de deux rats mâles n'est suivie d'aucun changement; 2° la parabiose de deux rats femelles ne produit aucune modification dans le cycle oestral de chacun; 3° la parabiose d'un rat mâle et d'une rate, ou bien ne produit aucun effet sur la prostate et les testicules, ou bien produit la dégénérescence de ceux-ci, mais ultérieurement. Par contre, ou bien le cycle oestral de la femelle est normal pendant longtemps, ou bien il y a un stade prolongé de dioœstrus. Les ovaires peuvent contenir des follicules cystiques; 4° la parabiose d'un rat mâle avec un rat mâle castré hypertrophie les organes génitaux du rat normal sans avoir aucune influence sur

les modifications des organes sexuels secondaires du rat castré, modifications dues à la castration; 5° la parabiose entre un rat mâle normal et une femelle castrée produit une hypertrophie de l'appareil génital du mâle. Cette opinion est d'ailleurs infirmée par Yatsu; 6° la parabiose d'une femelle normale et d'une femelle castrée produit des modifications chez la femelle normale. Le cycle oestral de la femelle normale peut se produire, mais, plus souvent, ou bien il est allongé ou bien il disparaît; 7° la parabiose d'une femelle normale et d'un mâle castré a pour résultat la persistance de l'oestrus chez la femelle normale avec croissance des follicules.

Ainsi, dans ces expériences de parabiose entre un castrat et un animal normal, on observe toujours une hyperactivité testiculaire ou ovarienne avec accroissement des caractères sexuels secondaires. On peut donc supposer que cette hyperactivité sexuelle provient de la libération, dans ce cas, de l'action inhibitrice de ces glandes vis-à-vis de la préhypophyse.

§ 2. — EFFET SUR LA GLANDE THYROÏDE. — En 1934, Stein observe que les implantations d'hypophyse stimulaient la thyroïde.

En 1934 encore, Burns note que l'implantation d'hypophyse produisait, chez les larves d'*Amblyostoma tigrinum*, une stimulation marquée des testicules, mais non la métamorphose.

Pendant la métamorphose normale, Allen, en 1932, observe que l'hypophyse est plus riche en hormone thyroïdienne. Cette observation résulte de ce que cet auteur a pu produire la métamorphose par homo-implantation d'hypophyse de têtards en état de métamorphose, alors que les implantations de têtards non en état de métamorphose ne produisaient aucun effet.

Un grand nombre d'auteurs ont produit la métamorphose chez des larves d'amphibiens normales ou hypophysectomisées grâce à des implantations de préhypophyse (Allen

1920, Smith et Smith 1922-23, Swingle 1922, Spaul 1924, Uhlenhuth et Schwartzbach 1928, Magdalena 1933 et Schreiber 1933).

En 1926-1930, Smith a observé que des homo-implantations pouvaient produire une restitution intégrale de la thyroïde des rats hypophysectomisés.

Les implantations ou les injections produisent chez les oiseaux une hypertrophie ainsi que des signes d'hypersécrétion de la thyroïde (canard : Schockaert 1931-32; pigeon : Lorionov et ses collaborateurs (1931), Riddle, Bates et Dykshorn (1933), Thurston (1933); poulets : Domm et Van Dyke, Noether (1932), Domm et Fester, Gutman, et Gutman (1931).

Chez les têtards, après un traitement de plusieurs semaines, apparaissent l'exophtalmie et la maigreur. A l'autopsie, les lobes de la thyroïde apparaissent hypertrophiés, avec modifications anatomiques semblables à celles que l'on observe en cas d'hypersecrétion thyroïdienne : agrandissement et prolifération des cellules acineuses et disparition de la colloïde.

§ 3. — EFFET SUR LA CORTICO-SURRÉNALE. — D'après Smith (1930), l'homo-implantation pituitaire peut ramener à la normale la cortico-surrénale des rats hypophysectomisés. Et cet effet ne se produit, ni avec le prolan, ni avec le sérum de juments pleines (Evans et autres, 1932-33, Cavanaugh et Gaunt, 1937).

Pour Emery (1930), les homo ou hétéro-implantations d'hypophyse ne produisent pas immédiatement l'hypertrophie des surrénales du rat et, en effet, d'après Emery et Winter (1934), cette hypertrophie nécessite une série d'implantations successives. Enfin, les implantations hypophysaires des femelles semblaient plus actives que celles des animaux mâles. Signalons que l'hyperthrophie des surrénales

ne se produirait que chez des rats assez âgés (de plus de 30 jours) et qu'elle pouvait être empêchée par la thyro-parathyroïdectomie.

§ 4. — EFFET SUR LE THYMUS. — Les implantations d'hypophyse précipitent l'involution du thymus — effet qui a d'ailleurs été aussi produit par la folliculine — aussi bien chez la poule (Wulzen 1914) que chez le canard (Schockaert 1930-31), le rat (Golding et Ramirez 1928, Tsunoda 1934) et le cobaye (Watrin et Florentin 1932).

Une seule exception : la souris naine. En effet, Kemp en 1934 a montré que l'extrait somatotrope produisait une prolifération marquée du parenchyme du thymus de la souris naine.

Evans et Simpson en 1934-35, et Klein en 1936, ont montré que le prolan et le sérum de jument gravide produisent une atrophie du thymus, ce qui est l'opposé de l'action excitante de l'hormone somatotrope. Récemment (1938), Carrière, Morel et Gineste ont vu que l'influence du lobe antérieur de l'hypophyse sur le thymus ne s'exerçait qu'en présence de la thyroïde.

CONCLUSIONS

Ainsi, il est possible d'établir les multiples effets fonctionnels de l'hypophyse antérieure grâce à la double expérience d'hypophysectomie qui provoque leur disparition et d'implantation de glande qui les fait réapparaître.

Ces effets concernent la régulation de la croissance, du métabolisme général et la régulation des divers éléments du système endocrinien; ces derniers peuvent, à leur tour, exercer leur action modératrice et régulatrice sur la préhypophyse.

La physiologie laisse donc entrevoir la complexité du rôle fonctionnel de la préhypophyse. Il restait à tenter d'en dissocier les éléments grâce à la méthode pharmacologique.

TROISIÈME PARTIE

ACTION DES EXTRAITS OPOTHERAPIQUES

Pour être approfondie et décisive, la démonstration des effets spécifiques de l'hypophyse sur les différents appareils et organes devait être apportée par l'étude des extraits glandulaires.

Une masse de faits a été accumulée sur la pharmacologie des extraits glandulaires et elle s'augmente de jour en jour. La question n'est pas encore réglée et nous nous bornerons à présenter ici un point de vue qui semble l'explication satisfaisante des faits connus.

Dans les lignes qui vont suivre, nous envisagerons en premier lieu les effets sur l'organisme des divers extraits opothérapiques. Nous envisagerons ensuite l'action modificatrice, antagoniste ou synergique, produite sur ces extraits par les autres extraits glandulaires, les vitamines ou les ions. Dans un dernier chapitre, nous résumerons les nombreuses expériences d'immunisation progressive à la suite d'administration prolongée d'extraits glandulaires, phénomène désigné, improprement peut-être, sous le nom d'apparition d'antihormones.

CHAPITRE I

ACTION SUR L'ORGANISME DES EXTRAITS ANTEHYPOPHYSAIRES

Nous envisagerons l'action des extraits préhypophysaires, en suivant l'ordre adopté au cours des chapitres précédents, c'est-à-dire dans leurs effets somatotropes, leur action sur la métabolisme cellulaire et enfin leur action régulatrice sur le système endocrinien.

I. — EFFET SOMATOTROPE

Après avoir rappelé l'action de l'extrait somatotrope sur la croissance, nous montrerons que là ne se borne pas ses effets et qu'il joue aussi un rôle dans certains métabolismes.

§ 1. — ACTION SUR LA CROISSANCE. — Les effets des extraits préhypophysaires sur la régulation de la croissance (1) ont pu être obtenus par administration de ceux-ci par voie buccale ou parentérale.

1° *Voie buccale.* — L'administration d'extraits de préhypophyse par voie buccale a été employée aussi bien chez les mammifères et les oiseaux que chez les poïkilothermes.

D'après les expériences qu'ils ont faites sur les mammifères, Aldrich (1912), Sisson et Broyles (1921), Drummond et Cannan (1922), Evans et Long (1922), et C. S. Smith (1923) concluaient que l'ingestion d'extrait préhypophysaire retar-

(1) On trouve de fortes proportions de principes somatotropes chez le bœuf et la baleine (Valsö, 1935).

dait la croissance. Enfin, en 1927, Smith rapportait que, alors que l'administration par voie buccale de préhypophyse n'avait aucun effet sur le poids de rats hypophysectomisés, l'injection de lobe antérieur d'hypophyse, par contre, augmentait leur taille.

En 1914, Wulzen et plus tard (1916) Pearl, ainsi que Maxwell, observèrent un retard de la croissance des oiseaux à la suite d'ingestion d'extrait préhypophysaire.

L'administration par voie buccale d'extraits préhypophysaires a été tout naturellement employée chez les poïkilothermes. Et elle a d'ailleurs fourni les résultats les plus concluants.

Les premiers, Smith (1918) et Smith et Smith (1922-23), font ingérer de la poudre d'hypophyse à des têtards normaux et à des têtards hypophysectomisés. La croissance des têtards normaux est accélérée, par administration d'hypophyse, dans la dernière phase du cycle larvaire; elle est, au contraire, très augmentée chez les hypophysectomisés, pendant la première moitié.

Mêmes observations d'Uhlenhuth (1920-23) sur la salamandre. Tout récemment, Voitkevitch (1938) observe une accélération de la croissance des têtards par administration de fragments d'hypophyse à cellules éosinophiles, mais non avec du tissu basophile.

2° *Voie parentérale.* — Les injections de préhypophyse ont été surtout pratiquées chez les mammifères et les amphibiés.

Chez les mammifères, Evans et Long, en 1921, ont montré que des injections prolongées d'extrait préhypophysaire accéléraient la croissance et pouvaient même conduire au gigantisme.

Putnam, Teel et Benedict (1928), Reichert (1929), Benedict, Putnam et Teel (1930), Downs (1930), Teel et Cushing

(1930), Evans, Meyer, Simpson et Reichert (1932-33), Reichert, Simpson, Cornish et Evans (1933) ont montré que l'injection d'extrait préhypophysaire amenait le gigantisme du chien (croissance du squelette et des parties molles, splanchnomégalie). Chez les chiens hypophysectomisés, l'injection de l'hormone somatotrope corrige la majorité des altérations produites sur la croissance par l'ablation de la glande, sans toutefois amener les divers troubles décrits ci-dessus.

L'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse produit (Smith, 1927) une reprise de la croissance des rats hypophysectomisés. En 1921-22, Evans et Long rapportent que l'administration parentérale d'antéhypophyse fait accroître le poids de rats femelles de 25 % environ par rapport aux témoins. Mais les expériences les plus décisives furent réalisées par Evans (1924) : elles montrèrent que, à moins d'employer de fortes doses, on n'observe pas une grande différence entre le poids des rats normaux et des rats expérimentés jusqu'à l'âge de 75 à 100 jours; par contre, chez les rats plus âgés le poids augmente chez les rats traités jusqu'à devenir le double de celui des rats normaux. De plus, cette augmentation porte non seulement sur le poids, mais aussi sur la taille, le squelette et les viscères.

Le sexe n'est pas indifférent. Pour Johnson et Seyles (1929), Evans et Simpson (1931), Simon et Binder (1932), Rabins-teïn et Kolodner (1934), l'injection d'extrait préhypophysaire produirait une augmentation de taille et de poids plus grande chez les rats femelles que chez les mâles.

L'hypophysectomie joue également un rôle : d'après Van Dyke et Wallen-Lawrence (1930), Evans, Pencharz, Simpson

et Meyer (1933), les rats hypophysectomisés réagissent davantage à l'hormone de croissance que les rats normaux.

Enfin, l'âge des animaux, ainsi que la plus ou moins grande précocité de l'injection après l'hypophysectomie, semblent avoir de l'importance au point de vue de leur réaction vis-à-vis de l'hormone antéhypophysaire : Handelsmann et Gordon (1930), montrent que le rat normal âgé réagit peu à l'injection d'extrait préhypophysaire, et Van Dyke et Wallen-Lawrence observent que, chez les rats hypophysectomisés, l'injection tardive de préhypophyse a une action moindre que si elle avait été pratiquée plus précocement.

Récemment, Wilkins, Calmon, Pilcher et Regen (1935) observent chez le rat une augmentation du poids du corps, des os et des reins, avec diminution relative de la phosphatase des os, et Rubinstein (1936) remarque que les injections d'extraits préhypophysaires n'augmentent pas le poids du cerveau en proportion du corps et qu'elles augmentent la taille de l'hypophyse chez le mâle, mais non chez la femelle.

Chez la souris, l'injection d'extrait-préhypophysaire produit les mêmes effets que chez les rats. Selon Johnson et Hill, en 1930, la réaction de la femelle à l'injection d'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse est plus grande que celle du mâle. Enfin, fait curieux, en 1934, Kemp a pu, grâce à l'injection d'hormone antéhypophysaire, rendre normales des souris naines.

En 1922-23, Smith et Smith démontrent que la croissance des têtards hypophysectomisés est supérieure à celle des têtards normaux lorsque l'on leur administre de l'antéhypophyse, et ces effets sont plus prononcés si on leur injecte une substance composée de cellules de réserve et d'éosinophiles. Par contre, Burns (1930) et Burns et Buyse (1931) n'obser-

vent, chez les larves d'*A. tigrinum*, aucune modification de poids après l'injection d'extraits préhypophysaires (1).

Les expériences que nous venons de résumer montrent d'une façon certaine le rôle que joue l'antéhypophyse dans la croissance. C'est là un effet qui semble spécifique, car il n'a jamais été obtenu par d'autres glandes endocrines (Engel, 1934). D'autre part, cet effet semble différent de celui produit par le prolan, bien que Wehefritz et Gierhake (1932) prétendent avoir retiré de l'urine des femmes enceintes un produit qui agit sur la croissance du rat. Ce produit, comme l'ont montré Van Dyke et Wallen-Lawrence (1930), ne semble pas passer dans le sérum ou l'urine des acromégaliques, contrairement à l'opinion de Pashon et de ses collaborateurs (1930-34).

§ 2. — ACTION DE L'EXTRAIT SOMATOTROPE SUR D'AUTRES FONCTIONS DE L'ORGANISME. — Il nous reste à envisager si les extraits somatotropes exercent une action exclusive sur la croissance. L'expérience semble montrer que, tout au moins dans l'état actuel de préparation et de purification des extraits, ceux-ci agissent également sur le métabolisme des lipides, de l'azote total et de l'eau, de l'azote non protéique, du phosphore et du calcium, enfin du glutathion et de la créatinine.

Pour Nelson, Palmer et Kennedy, l'effet sur la croissance des extraits hypophysaires est en relation avec l'efficacité de l'utilisation des matières sèches. Il est dû à l'accumulation de la réserve lipidique (Evans et Long), bien que ce fait soit contredit.

(1) Pour être complets, signalons l'action des extraits somatotropes sur la croissance des plantes et leur germination. (Mlle de Pascal (1935), Cholsdny (1936), Murayama, Gurchot et Guttentag (1937).

D'autre part, sans qu'il soit possible d'en donner l'interprétation exacte, les extraits somatotropes augmentent l'azote total et l'eau des tissus (Lee, Schaffer, Downs et Geiling (1929) et Downs (1930).

Chez les chiens, Teel et Watkins en 1929, Teel et Cushing en 1930, et Gaebler en 1933 démontrèrent que, à la suite d'administration d'extrait préhypophysaire, l'azote non protéique du sang diminuait, ceci étant dû, pour une grande part, à une diminution du taux de l'urée et des acides aminés. Ces résultats viennent d'être confirmés par Reiss, Schwarz et Fleischmann (1936) chez le chien et le lapin.

Teel et Cushing remarquent que l'injection d'extrait somatotrope diminuait l'excrétion du phosphore alors qu'elle augmentait l'excrétion du calcium chez le chien normal. Par contre, chez des rats hypophysectomisés, Pugsley et Anderson, en 1934, observent une rétention du calcium ainsi qu'une diminution de la croissance.

Signalons enfin que Gregory observe une diminution du glutathion hépatique et que, récemment, Nitzescu et Gontzea (1937) notèrent une augmentation de la créatinurie.

II. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME CELLULAIRE

A côté de cet effet sur le métabolisme de certains éléments cellulaires qu'exercent les extraits somatotropes, on observe d'autres modifications métaboliques avec des extraits à action plus spécifique : ces modifications portent notamment sur le métabolisme des glucides, des protéides et des lipides.

§ 1. — *Métabolisme des glucides.* — En 1908, Borchardt, remarquant la présence fréquente de glycosurie chez les acromégaliques, rechercha l'effet qu'exerce l'extrait hypo-

physaïre sur l'excrétion du glucose chez le lapin et le chien. Il observe la glycosurie et l'hyperglycémie, régulièrement chez le lapin, inconstamment chez le chien. Malheureusement, il semble que cet auteur se soit servi d'un extrait post-hypophysaïre.

Keeton et Betch, en 1915, remarquèrent que la stimulation de l'hypophyse du chien produisait chez cet animal une hyperglycémie, mais cet effet était empêché par la splachnotomie.

Pour Olmsted et Logan (1923), l'injection d'insuline, à des chats décérébrés et hypophysectomisés, produisait spontanément une hypoglycémie avec les convulsions insuliniques typiques.

Quelques années plus tard (1927), Johns, O'Mulvenny, Potts et Laughton réussissent chez le chien à produire, par l'injection d'extraits préhypophysaires, de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de la polyurie.

La démonstration cruciale est apportée enfin par l'école d'Houssay. En effet, Houssay et Potick (1929), Houssay et Biasotti (1930) montrèrent que, chez les crapauds et les chiens hypophysectomisés, la préhypophyse contient une substance qui est antagoniste des effets de l'insuline. De plus, cette substance fait réapparaître le diabète chez les animaux à la fois pancréatectomisés et hypophysectomisés. Cet effet n'est pas indépendant de l'espèce zoologique. Les animaux les plus sensibles à cette action sont, dans l'ordre décroissant : le chat, le chien, le cobaye, le lapin (Houssay, Biasotti et Rietti). Ces mêmes auteurs observèrent aussi les mêmes effets sur le pigeon, le rat et la souris, mais non sur le crapaud et l'escargot. Notons enfin que les extraits d'autres tissus ne produiraient pas des effets semblables.

A l'inverse d'autres auteurs, Houssay, Biasotti et Rietti montrent que, même après décapsulation, les extraits étaient encore capables de produire le diabète. De plus, l'injection d'extrait préhypophysaire pouvait provoquer de l'hyperglycémie et de la glycosurie chez des chiens pancréatectomisés et hypophysectomisés, castrés ou thyroïdectomisés. L'extrait préhypophysaire, moins cependant que la décapsulation ou la morphine, produit de l'hyperglycémie chez les chiens.

De leurs nombreuses expériences, Houssay et ses collaborateurs purent établir que le foie était la seule glande endocrine nécessaire pour la production des effets diabétogènes des extraits préhypophysaires. Cependant, Lucke (1933-34), Lucke, Heydemann et Berger (1933), Cattaneo (1934), Shpinner et Soskin (1934) pensent que l'hyperglycémie ne peut être produite par les extraits préhypophysaires que si les nerfs splanchniques et les surrénales sont respectés, et ils concluent que ces extraits, par l'intermédiaire du système nerveux central, augmentent la libération de l'adrénaline (1) laquelle, à son tour, produit la glycogénolyse et l'hyperglycémie (2).

Tout ce que l'on peut conclure de ces diverses expériences, c'est que l'extrait préhypophysaire modifie le métabolisme des glucides en un sens opposé aux effets de l'insuline. Cependant, Anselmino, Herold et Hoffmann (1933), Anselmino et Hoffmann (1933), Hoffmann et Anselmino (1933),

(1) Les belles expériences de Kepinov (1937) montrent que l'hypophyse est nécessaire pour que s'exerce l'effet glycogénétique de l'adrénaline.

(2) Le principe responsable d'une telle action serait l'hormone contra-insulinienne de Lucke.

Aron (1933) et Bierring (1934) pensent que les extraits préhypophysaires sont pancréatotropes, qu'ils produisent une hyperémie et une hypertrophie des ilots du pancréas et qu'ils modifient la concentration du glycogène hépatique, en un mot qu'ils semblent produire une hyperinsulinémie.

§ 2. — MÉTABOLISME DES PROTIDES ET DÉRIVÉS AZOTÉS. — Le principal effet des extraits préhypophysaires sur le métabolisme des protéides est qu'ils produisent simultanément une diminution de l'excrétion de l'urée et de la teneur en azote non protéique du sang. (Teel et Cushing, 1930; Gaebler, 1933, et d'autres). Gaebler, en 1935, fit les mêmes constatations sur des chiens thyroparathyroïdectomisés. Ce même auteur n'observa pas de modifications notables de l'excrétion de la créatinine des chiens qui avaient reçu de l'extrait préhypophysaires. Cependant, l'injection d'extrait antéhypophysaire peut, d'après Schrire et Zwarenstein (1933-34), augmenter l'excrétion de la créatinine dans l'urine des lapins ou des lapines. Par contre, cet extrait n'avait pas d'action appréciable chez les lapins castrés, chez lesquels cependant l'excrétion de créatinine est plus élevée que normalement.

Une certaine réserve doit être apportée à ces expériences. En effet, comme on n'a pas réussi actuellement à préparer des extraits qui se montrent à la fois actifs et dépourvus de propriétés thyrostimulantes, on peut se demander si cet effet n'est pas dû simplement à cette fraction des extraits.

§ 3. — *Métabolisme des lipides.* — L'administration d'extraits préhypophysaires produit chez le lapin et le chien une lipémie abondante, suivie d'acétonurie (Baumann et Marine, 1933; Evans, 1933; Houssay et d'autres, 1933).

En 1930, Burn et Ling observent que l'extrait préhypophysaire produit une augmentation de l'acétonurie chez les

rates, mais non chez les rats. Plus tard, Anselmino et Hoffmann (1931) découvrirent une soi-disant hormone du métabolisme des lipides qui augmentait la quantité des corps cétoniques dans le sang des rats, puis dans le sang du lapin et du chien (Hoffmann et Anselmino, 1931; Butts, Cutler et Denel, 1933; Rietti, 1934; Leiner, 1934). Hoffmann et Anselmino observèrent que cet effet s'accroît par injection simultanée de sérum de chiens soumis à un régime riche en graisse, ce qui semble indiquer que le principe responsable du métabolisme des lipides est secrété par l'hypophyse proportionnellement aux besoins de l'organisme. D'après Funk (1933), on peut retrouver dans l'urine des animaux les extraits qui augmentent l'excrétion des corps cétoniques.

En réalité, l'interprétation de ces faits est difficile, faute de démonstration décisive, et on ne peut dire si tels extraits préhypophysaires augmentent ou, au contraire, diminuent le métabolisme des lipides.

On ne sait pas d'autre part si le produit qui modifie le métabolisme des lipides peut être assimilé aux substances qui modifient le métabolisme des glucides. En 1934, Rietti remarque d'importantes modifications de l'excrétion des corps cétoniques chez les chiens pancréatectomisés. Et, après thyroïdectomie et pancréatectomie à la fois, son extrait produisait encore de l'hyperglycémie mais non de l'acétonurie. D'autre part, Funk retira de l'urine un produit qui agissait aussi bien sur les rats normaux que sur les rats thyroïdectomisés. Des extraits peuvent produire une diminution de la concentration du glycogène hépatique ainsi que, soit une diminution (Schultze), soit une augmentation (Steppuhn), soit enfin aucune modification (Denel) dans la concentration des lipoïdes hépatiques.

Comme le remarque Denel, le principe responsable du métabolisme des lipides semble plutôt empêcher que favoriser le métabolisme des lipides, peut-être par suite d'une interférence avec le métabolisme des glucides.

III. — ACTION DES EXTRAITS ENDOCRINIENS

C'est dans la préparation des extraits endocriniens que les recherches ont été le plus poussées sans doute en raison de l'intérêt thérapeutique et peut-être commercial. Il existe actuellement des extraits actifs à effet gonadotrope, lactogène, thyroïdrotrope, parathyroïdrotrope et adrénotropo.

§ 1. — *Effet gonadotrope.* — L'action des extraits gonadotropes est plus complexe et souvent non superposable à celle des implantations de glande. Comme les greffes d'organe, l'injection d'extrait gonadotrope stimule essentiellement les cellules interstitielles des testicules du rongeur (Steinach et Kun, Voss et Loewe, Martins, Evans, Simpson, Moore et Price, Engle) et accélère la croissance de la crête du mâle et de l'ovaire de la femelle (Domon et Van Dyke).

Elle se distingue cependant de l'implantation par l'atrésie plus marquée des corps jaunes chez les rongeurs (Watrin, 1929; Loeb, 1932). De plus, elle empêche l'ovulation chez la poule (Walker, 1925; Noether, 1928).

A côté de ces différences peu importantes, il en est d'autres plus marquées qui tiennent, soit à la dissociation dans les extraits de deux substances à action spécifique et élective (de maturation folliculaire et de lutéinisation), soit à l'emploi de produits qui ne sont pas en réalité glandulaires mais placentaires et qui ont été administrés à tort à la place des extraits hypophysaires (prolan urinaire).

Dans les lignes qui vont suivre nous décrirons les deux produits isolés de l'extrait gonadotrope. Puis, après avoir rappelé l'origine et les effets physiologiques du « prolan » ainsi que les analogies ou différences que ceux-ci peuvent présenter par rapport à ceux produits par la préhypophyse, nous rapporterons les faits qui militent en faveur de l'unité ou la dualité des principes gonadotropes. Enfin, après avoir eu ainsi une vue d'ensemble sur la question si complexe de l'effet gonadotrope, dans une sorte de conclusion, de revue générale, nous exposerons les idées actuelles sur cette question. Pour être complets, nous rappellerons brièvement l'action du sérum de jument gravide.

1° *Fractionnement des extraits gonadotropes.* — C'est à Fevold et Hisaw que l'on doit le fractionnement des préparations gonadotropes. En effet, les premiers, ces auteurs ont séparé un extrait acide qui détermine surtout la maturation du follicule et un extrait alcalin qui modifie peu la maturation mais entraîne une lutéinisation intense.

On en a conclu qu'il existe deux hormones gonadotropes différentes dont les divers extraits hypophysaires sont des mélanges en proportions variables selon le mode de préparation.

2° *Prolan.* — En dehors des progrès apportés dans le fractionnement gonadotrope, d'autres découvertes ont été réalisées dans ce domaine. En effet Ascheim et Zondek ont, en 1927, isolé dans le sang et dans l'urine, au cours de la grossesse, des substances que l'on a assimilées aux produits gonadotropes glandulaires, et que l'on a dénommées « prolan ».

Après avoir rappelé les différentes discussions sur l'origine du prolan, nous envisagerons les effets physiologiques

puis nous montrerons les analogies et les différences qui existent entre ceux-ci et ceux produits par la préhypophyse.

A) *Origine.* — Zondek pensait que le prolan était sécrété par la préhypophyse. D'autres auteurs, Philipp en particulier, croyaient que ce principe provenait d'une sécrétion du placenta.

L'origine préhypophysaire du prolan a été soutenue par Zondek parce que le prolan produisait les mêmes effets gonadotropes que les implantations ou les extraits de lobe antérieur d'hypophyse. Cependant Philipp en 1930 observa que les implantations de préhypophyse de femme enceinte n'avaient qu'un effet gonadotrope minime ou nul par comparaison aux effets produits par les implantations d'hypophyse de femmes non enceintes ou de femmes délivrées. Bien que Zondek confirmât ces observations, il maintint cependant que le prolan était d'origine hypophysaire et qu'il était seulement mis en réserve au niveau du placenta.

Pour Philipp au contraire, bien qu'il n'ait pas apporté de démonstrations précises, le prolan serait d'origine placentaire, le placenta étant le tissu le plus riche en prolan (Ascheim et Zondek, 1926-27, Murata et Adachi en 1927, Klein en 1929, Bourg, Collip, Motta, Philipp et Wiesner en 1930). Cette opinion, soutenue également en 1934 par von Arvey, est actuellement adoptée.

B) *Effets physiologiques.* — Pour Zondek et de nombreux auteurs, on peut distinguer deux principes à action physiologique distincte : le prolan A responsable de la croissance des follicules de de Graaf, le prolan B, agent de la lutéinisation et de la maturation des follicules.

En réalité, la séparation de ces deux principes, A et B, n'a jamais pu être faite dans l'urine de femme enceinte ou dans le placenta, même en utilisant les méthodes qui ont

permis de séparer des extraits antéhypophysaires, d'une part le principe de maturation du follicule, d'autre part le principe de lutéinisation (Fevold, Hisaw, Hellbaum et Hertz, 1933).

A petites doses le prolan produit uniquement la croissance du follicule. A fortes doses, il cause des hémorragies folliculaires et la formation de corps jaunes avec ou sans ovulation antérieure.

Il semble bien que le prolan soit un mélange de deux principes différents, en raison de la différence des doses nécessaires pour produire la réaction à l'oestrus et la formation de corps jaune, suivant les échantillons de prolan utilisé (Coester, 1932).

En plus de ces effets directs, il en est d'autres qui résultent de l'action sur les glandes sexuelles, à savoir l'accroissement de tous les organes sexuels secondaires : vésicules séminales, prostate, vagin, utérus, etc.

Cette action complexe du prolan s'observe aussi bien chez les mammifères que chez tous les autres animaux : lamproie (Calvet, 1932), têtards (Ogilvie, 1933), crapaud (Bellerby, en 1934 ainsi que Shapiro et Zwarenstein), grenouille (Rugh, 1935). Elle est à peu près générale.

Toutefois, fait d'une importance capitale, le prolan est sans effet sur les organes sexuels des oiseaux.

C) *Analogies ou différences entre les effets produits par le prolan et la préhypophyse sur les animaux.* — a) *Animaux normaux.* — Si, chez les animaux impubères, le prolan et l'extrait préhypophysaire semblent produire les mêmes effets gonadotropes, il existe cependant entre eux de grandes différences aussi bien sur les rongeurs (rats, lapins) que les oiseaux et les primates.

Tandis que le prolan injecté à des rats femelles impubères produit une hypertrophie ovarienne qui ne varie pas, quelle que soit la dose de prolan employée, l'effet exercé par l'extrait préhypophysaire est proportionnel à la dose employée (Evans et Simpson, 1929; Evans, Meyer et Simpson, 1931-32; Fluhmann, 1933-34; Leonard, 1933; Hamburger, 1934). De même Evans, Simpson et Hamburger remarquent que, chez les rates impubères, le prolan aurait moins d'action sur la croissance et la maturation des follicules que l'extrait préhypophysaire. Puis Fluhmann démontra que, alors que des injections de prolan produisaient une hypertrophie des rates impubères plus marquée si les injections avaient été poursuivies pendant 10 jours que si elles n'avaient été prolongées que pendant cinq jours, on observait au contraire un effet inverse avec l'extrait antéhypophysaire. En 1935, Collip, Selye et Thomson remarquaient que le prolan, et non l'extrait préhypophysaire, produisait la lutéinisation de la thèque ainsi que l'oestrus chez des rates âgées de moins de 18 jours.

D'autre part, Wallen-Lawrence et Van Dyke en 1931 montrèrent qu'une même dose de prolan produisait aussi bien l'hypertrophie ovarienne des rates impubères que l'hypertrophie des vésicules séminales des mêmes animaux mâles. Par contre, avec l'extrait préhypophysaire, il fallait, pour produire l'hypertrophie ovarienne, de beaucoup plus petites doses que celles nécessaires pour hypertrophier les vésicules séminales. De même Engle (1932) et Schockaert (1933) observaient que le prolan stimulait les cellules de Leydig beaucoup plus efficacement que ne le faisait l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse.

D'après Leonard (1932), l'action de l'antéhypophyse sur l'ovulation de la lapine est moindre que celle du prolan.

Engle (1932-33) montra que, chez les singes mâles impubères, le prolan stimulait les cellules interstitielles des testicules beaucoup plus efficacement que ne le faisaient les extraits préhypophysaires.

Enfin, tous les auteurs reconnaissent que, à l'inverse des extraits hypophysaires, le prolan n'a aucune action sur les glandes sexuelles des oiseaux mâles et femelles, pubères ou impubères.

b) *Animaux hypophysectomisés*. — Reichert et ses collaborateurs montrent que le prolan, de même que les extraits, était sans effet sur les ovaires du chien hypophysectomisé. C'est là l'unique analogie entre les deux produits. Les différences sont au contraire multiples.

Le prolan n'exerce aucune action sur l'appareil sexuel des animaux hypophysectomisés, sauf en ce qui concerne le rat adulte mâle hypophysectomisé. Au contraire les implantations ou extraits de préhypophyse peuvent rendre normales les glandes sexuelles atrophiées par suite de l'ablation de l'hypophyse.

Leonard et Smith (1934) observent que les effets du prolan varient suivant l'âge auquel les rats ont été hypophysectomisés et que ces effets dépendent aussi de la durée et de la conduite du traitement. En effet, si les expériences ont lieu chez des rates femelles, impubères ou non, 16 à 78 jours après l'hypophysectomie, ils remarquent, d'une part que le prolan produit une hypertrophie des cellules thécales et interstitielles, et que, d'autre part, l'oestrus persiste. Par contre, il n'y a pas d'oestrus si un long intervalle de temps

sépare l'injection de prolan de l'hypophysectomie. Au contraire, les implantations préhypophysaires produisent la croissance des follicules de même que la formation de corps jaune (Noguchi, 1932).

Collip, Selye et Thomson en 1933 pensaient que le prolan stimulait les cellules de Leydig, mais qu'il n'avait aucune influence sur la spermatogénèse des rats hypophysectomisés, une fois apparue la dégénérescence des tubuli.

L'effet le plus important du prolan est celui qui amène la stimulation des cellules interstitielles.

3° *Unité ou dualité des hormones gonadotropes.* — Ce problème est important non seulement au point de vue de la pharmacologie de la préhypophyse, mais aussi parce qu'il permet de résoudre l'origine du principe gonadotrope existant dans le sang et l'urine. Ce dernier principe est différent de celui trouvé après l'ovariectomie ou la ménopause. En effet, différentes réactions sont produites selon que l'on l'injecte à des rats normaux, à des rats femelles hypophysectomisés ou à des rats mâles hypophysectomisés.

Sans discuter ici les diverses opinions tenues sur ce point, nous résumerons les faits qui paraissent établis. On peut, depuis les travaux de Selye, Collip et Thomson, distinguer trois produits, l'un retiré de la glande (I), qu'on peut nommer l'hormone complexe de maturité; l'autre, extrait de l'urine de la femme gravide (II) (Zondek et Ascheim), vraisemblablement d'origine placentaire, appelé par Collip « Pituitarylike hormone » et qu'on pourrait désigner sous le nom de facteur gonadomimétique; enfin un facteur préhypophysaire retiré de l'urine de femme ménopausique ou du castrat (III) (Zondek et Jeffcoate, Bruhl). Ces trois produits

exercent la même action sur le rat adulte, ils diffèrent par leurs effets chez le rongeur hypophysectomisé et la rate impubère. Chez le rat femelle hypophysectomisé, l'hormone complexe de maturité (I) produit à la fois la maturation folliculaire et la lutéinisation, le facteur gonadomimétique est sans effet et le facteur de maturation (III) exerce uniquement la maturation. En outre, l'hormone complexe (I) agit sur les cellules interstitielles de l'ovaire, le facteur gonadomimétique (II) étant sans effet. Chez le mâle hypophysectomisé, on observe la même action sur les cellules interstitielles avec les deux produits : hypertrophie des cellules interstitielles (Collip, Selye et Thompson), alors que le facteur gonadomimétique (II) est sans effet sur l'épithélium séminal, sur lequel agit, seule, l'hormone complexe de maturité. Chez la rate impubère, le produit glandulaire (I) produit un accroissement total du poids de l'ovaire, le facteur gonadomimétique (II) n'exerçant qu'une action partielle. Il semble donc que le facteur gonadomimétique (II) soit surtout lutéinisant, alors que le facteur de maturation serait folliculinisant; seul le produit glandulaire (I) posséderait les deux actions (1).

Smith et Engle ont montré que le facteur A (folliculino-stimulant) agit sur l'épithélium germinatif et que le facteur B (lutéinisant) stimule les cellules interstitielles.

(1) Certains auteurs ont décrit une hormone spéciale d'ovulation, mise en évidence par l'injection d'extraits spécifiques sur certaines espèces animales où l'ovulation n'est pas spontanée (lapin, furet). Il semble résulter des travaux d'Hisaw et de Smith que l'ovulation n'est pas due à un principe spécifique mais à l'action conjuguée de deux fractions folliculinisante et lutéinisante à une époque convenable du développement folliculaire.

*Comparaison
de l'action des diverses préparations gonadotropes*

Origine	Préhypophyse	Urine de femme enceinte, placenta.	Urine de femme ménopausique, de castrat.
Nomenclature	I. Hormone complexe de maturité.	II. Facteur gonadomimétique.	III. Facteur de maturation folliculaire.
Action chez le rat adulte	Hypertrophie des organes sexuels.	Hypertrophie	Hypertrophie
Action chez le rat hypophysectomisé.	1. <i>Femelle</i> . Réponse ovarienne totale : a) maturation des follicules; b) lutéinisation; c) action sur les cellules interstitielles. 2. <i>Mâle</i> . a) Hypertrophie des cellules interstitielles; b) action sur l'épithélium séminal.	Aucune réponse ovarienne.	Uniquement maturation folliculaire.
Action sur la rate impubère.	Augmentation totale du poids de l'ovaire.	a) Hypertrophie. b) Pas d'action.	
Nature	Gonadostimuline A (principe folliculo-stimulant) Gonadostimuline B (principe lutéinisant)	Prolan A : un peu. Surtout prolan B, lutéinisant.	Principe folliculo-stimulant.

4° *Sérum de jument gravide*. — La question des hormones gonadotropes ne serait très complète sans une courte description de la substance gonadostimulante découverte par Cole et Hart dans le sérum de juments gravides, dans la

période intermédiaire de la gestation. Cette substance, d'après Evans, décroît le volume de l'ovaire et restaure les fonctions du testicule chez les rats hypophysectomisés. Chez la femelle elle produit à la fois la croissance folliculaire et la lutéinisation, chez le mâle elle stimule les tubes séminaux et le tissu interstitiel. Cette action ambosexuelle a conduit Smith à penser qu'il s'agit là d'une substance différente de la gonadostimuline A et, d'après Cole et Hart, de deux hormones distinctes.

§ 2. — L'EFFET LACTOGÈNE. — L'effet lactogène de la préhypophyse est, fait curieux, distinct de l'effet gonadotrope. Il est d'ailleurs très complexe, étant dû à un certain nombre de facteurs.

De plus, la fraction lactogène de la glande et les extraits très purs obtenus (prolactine Riddle) ont une action multiple sur la sécrétion du jabot des pigeons, sur les glandes sexuelles, sur le métabolisme des glucides (1).

1. *Sur la glande mammaire.* — On doit à Ott et Scott (1910) la découverte de l'influence de l'hypophyse sur la sécrétion lactée, mais la démonstration décisive n'a été réalisée que bien ultérieurement en 1928 par Stucker et Grueber qui ont montré que l'injection d'extrait préhypophysaire pouvait amener la lactation des lapines et des chiennes en état de pseudogestation, que celles-ci soient ou non castrées. Ces travaux furent confirmés ultérieurement par Allan Wiles (1932), Collip, Selye et Thompson (1933) qui observèrent un arrêt de la sécrétion lactée par l'hypophysectomie;

(1) Riddle, Bates et Lahr observent l'apparition de l'instinct maternel chez le rat par injection d'extrait lactogène purifié. Leblond et R. Collin se demandent cependant si cette action n'est pas plus complexe et si l'instinct maternel n'est pas déterminé à la fois par l'effet de la prolactine et par la diminution brusque du taux des hormones sexuelles dans l'organisme.

même effet de l'hypophysectomie chez l'animal normal sensibilisé par la folliculine et recevant de la prolactine (Gomez et Turner, 1936).

Mais l'hypophyse n'est pas le facteur exclusif de la lactation : l'ovaire est également indispensable et il existe une interdépendance fonctionnelle entre les deux glandes.

La sécrétion lactée ne se produit en effet d'une part que si l'ovaire, par sa sécrétion hormonale [folliculine (Corner); progestérone (Stucker et Grueber)], a agi sur le développement de la glande mammaire, et d'autre part, que si l'hormone préhypophysaire agit sur les cellules alvéolaires du mamelon déjà préparées à la sécrétion. Une fois la glande développée (Corner, 1930; Lyons et Catchpole, 1933) l'hormone préhypophysaire suffit à elle seule à entretenir la sécrétion lactée qui peut persister malgré la castration.

Cependant cette action est extrêmement complexe et les facteurs de la lactation semblent être non seulement l'hypophyse, mais l'ovaire, l'utérus et même le mamelon et peut-être les hormones sexuelles mâles.

A. *Rôle de l'ovaire.* — Une interdépendance fonctionnelle est certaine et capitale, c'est celle qui joue entre ovaire et hypophyse.

La sécrétion lactée ne se produit que si l'ovaire existe ou tout au moins, si par sa sécrétion hormonale, il a agi déjà sur le développement de la glande mammaire, soit par la folliculine (Corner), soit par la progestérone (Stucker et Grueber).

B. *Rôle de l'hypophyse.* — L'hypophyse est également nécessaire et c'est elle qui, dès la délivrance, agit sur les cellules alvéolaires de la glande mammaire préparée à la sécrétion. Cependant dans ce cas son rôle n'est pas encore très net. D'une part, en effet, on observe que l'hormone

préhypophysaire (et non posthypophysaire, Smith 1930) suffit à elle seule à entretenir la sécrétion lactée une fois la glande développée (Corner, 1930; Lyons et Catchpole, 1933) et cette sécrétion persiste avec la castration; en outre, l'hypophysectomie faite post-partum arrête la sécrétion lactée (Young) qui ne persiste que quelques heures (Selye, Collip et Thompson, 1933).

D'autre part, au contraire, les résultats sont très divergents quand il s'agit de provoquer post-partum la lactation par injection d'extraits préhypophysaires chez des animaux hypophysectomisés pendant la gestation.

C. *Rôle des hormones sexuelles.* — On sait depuis longtemps que, chez le cobaye et le chien mâle, si l'administration de folliculine a suffisamment développé la glande mammaire, l'injection d'extrait lactogène est capable d'amener la sécrétion lactée (Riddle, Bates et Dyskskorn, Sarde, Houssay, Halpern et d'Amour).

Des expériences récentes (1936-37) montrent que le développement mammaire peut, d'ailleurs, être obtenu chez le mâle par l'hormone testiculaire ou par une hormone gonadotrope hypophysaire (Young), la lactation pouvant s'observer après injection répétée d'extrait lactogène au chien adulte normal.

D'autre part, le lobe antérieur peut exercer une action directe sur le développement mammaire en plus de son action sur la sécrétion. En effet, Young obtient le développement des alvéoles et des canaux mammaires chez la lapine et la guenon impubères par administration d'extrait lactogène dépourvu de toute action gonadotrope.

Le prolan urinaire est également actif. On peut en effet chez une lapine amenée en état de pseudogestation par

injection d'extrait d'urine gravidique voir survenir la lactation après administration d'extrait lactogène.

D. *Rôle de l'utérus*. — L'utérus paraît jouer un rôle très important dans la physiologie de l'hormone lactogène : l'hystérectomie (Bradburg, 1932) provoque la lactation à condition d'administrer simultanément un extrait préhypophysaire sensibilisant la glande mammaire. Même effet après section césarienne des rates pleines (Selye, Collip et Thompson, 1934), ou après hystérectomie (et non ovariectomie) des cobayes gravides (Nelson, 1935).

E. *Rôle du mamelon*. — Un dernier facteur peut jouer : celui de l'influence nerveuse du mamelon. On a pu supposer que le fait de ne pas vider la glande pourrait être cause de l'arrêt de la sécrétion. Cette hypothèse est infirmée par les expériences de Young. Cet auteur a observé qu'en injectant quotidiennement de la prolactine à des lapines gravides pendant deux semaines la mise bas est normale. Si on enlève aussitôt les jeunes et si on continue les injections, on trouve encore du lait dans les mamelles après quatorze semaines. Dans ce cas, il ne paraît donc pas y avoir arrêt de la sécrétion mammaire par manque d'utilisation.

2° *Effet sur le jabot de pigeon*. — Un autre effet spécifique s'observe sur la glande du jabot des pigeons (Riddle et Brancher (1931) qui présente, après administration d'extrait hypophysaire, un développement considérable et secrète un liquide particulier, le « lait de jabot », c'est-à-dire le même effet qu'on observe normalement pendant les derniers jours de la couvée. Cet effet est absolument spécifique (Riddle, Bates et Dykskorn, 1933) : il ne se produit avec aucun autre tissu. Il serait dû à un principe identifiable à l'hormone lactogène des mammifères (de Fremery,

Spanhoff, et Tausk, 1933, Riddle, 1933, Anselmino et Hoffmann, 1934).

3° *Effet sur les gonades des oiseaux.* — Enfin, fait curieux, l'extrait lactogène exerce un effet antagoniste des hormones gonadotropes chez les oiseaux seulement (pigeon, coq, poule), réduisant la dimension des testicules, des ovaires et diminuant la sécrétion de ces glandes (Riddle et Bates, 1935).

4° *Effet sur le métabolisme des glucides.* — L'extrait lactogène semble contenir une fraction anti-insulinienne ou hyperglycémiant (Young, 1936); elle augmente chez le lapin la glycémie et l'hyperglycémie adrénalinique sans transformer le glycogène hépatique; d'après Young, elle se bornerait à faciliter la stimulation glycogénolytique.

§ 3. — EFFET THYRÉOTROPE. — Les effets des divers extraits ont été bien étudiés sur les divers groupes d'animaux (mammifères, oiseaux et poïkilothermes). A côté d'effets principaux : augmentation de l'activité et de la sécrétion thyroïdienne, on observe divers effets secondaires.

1° *Effets principaux.* — L'extrait préhypophysaire augmente la sécrétion thyroïdienne chez le chien, le rat, le cobaye, le lapin et la souris.

L'administration de tissu ou d'extrait préhypophysaire ramène à un état normal la thyroïde des rats hypophysectomisés et élève le métabolisme basal (Magdalena, 1932).

La réponse des jeunes mammifères normaux diffère beaucoup suivant les espèces. Il est cependant avéré que la sensibilité des extraits préhypophysaires vis-à-vis de l'hypophyse est inversement proportionnelle à la teneur en hormone thyroïdienne contenue dans l'hypophyse de ces animaux (Loeb 1932, Loeb et Friedman 1933). Tandis que le jeune cobaye semble être le plus sensible, le jeune rat,

par contre, paraît être le plus résistant. Ces diverses constatations expliquent les insuccès observés par Evans et Long (1921-22) qui expérimentaient sur les rats.

Thurston (1933), comparant systématiquement la sensibilité des divers animaux, trouve que le cobaye est le plus sensible alors que les rats et les souris sont les moins sensibles. Entre ces deux extrêmes, il place le lapin, le chat et le pigeon.

D'après Aron (1929), Houssay (1932) et beaucoup d'autres auteurs, la sensibilité est, chez le cobaye, d'autant plus grande que l'animal est plus jeune (1).

Notons enfin que le sexe n'est pas indifférent : en effet, d'après Friedgood (1935), le cobaye femelle est plus sensible que le mâle.

D'après Janssen et Loeser, 1931, Anderson et Collip, 1934, l'extrait, étant inactif par voie buccale, doit être administré par voie parentérale.

Chez les poules (Noether), l'extrait préhypophysaire amène la prolifération des cellules de la thyroïde, ainsi qu'une diminution de la substance colloïde; en même temps, il interrompt l'ovulation pendant au moins un mois. Cet effet ne serait pas dû à un principe gonadotrope, type prolan, car celui-ci est sans effet sur la thyroïde des oiseaux (Schockaert et Noether). En 1931, Ohnishi rapporte que l'ex-

(1) Après injections d'extraits répétées pendant plusieurs jours, les principaux effets observés par Aron 1929, Loeb et Bassett 1929, furent les suivants : une hypertrophie de la thyroïde et une réduction de la taille des vésicules contenant la colloïde. Cette substance est plus vacuolisée et se colore moins que celle des thyroïdes témoins. Les cellules acineuses s'hypertrophient, prennent une apparence cuboïde et sont bourrées de granulations. Enfin, d'après Watrin et Florentin (1932), il y a augmentation considérable des mitoses au niveau de ces cellules.

trait antéhypophysaire produit une accumulation de substance colloïde chez les embryons de poulet.

Chez les poïkilothermes, on observe également, d'une part, une stimulation de la thyroïde chez la salamandre (Adams, en 1934) et d'autre part une accélération de la métamorphose chez le têtard (Gudernatsch, 1912) et chez les larves de salamandres (Uhlenhuth, 1934). Cet effet est obtenu par injection et non par administration par voie buccale, bien que Hoskins et Hoskins prétendent que cette voie est également efficace.

2° *Effets secondaires.* — La stimulation de la thyroïde par l'extrait antéhypophysaire a été prouvée par les divers effets secondaires qu'on observe.

a) *Comportement général.* — En 1932, Hageman et Mc Cordock remarquent que l'extrait préhypophysaire augmente et le rythme cardiaque et le réflexe à une stimulation acoustique chez le cobaye normal et non thyroïdectomisé. Elle produit également chez cet animal de l'exophtalmie (Loeb et Friedman, 1932, Heinemann, 1937).

Le sang et le sérum de chien et de chat qui ont reçu de l'extrait préhypophysaire contiennent une hormone thyroéotrope, qui protège les souris contre l'intoxication vis-à-vis de l'acétonitrile d'une part (Graab 1932, Mochizuki, 1937), et qui, d'autre part, accélère la croissance du têtard. En 1933, Pighini confirme ce dernier résultat.

b) *Métabolisme général.* — Le principe thyroéotrope augmente le métabolisme du tissu thyroïdien isolé des jeunes chiens (Eitel, Krebs et Loeser 1933), et du cobaye (Anderson et Alt 1937). De même Reiss, Hochwald et Druckrey (1933) remarquent que l'injection d'extrait préhypophysaire augmente la consommation d'oxygène du rein et du foie isolés. Enfin, Houssay et Artundo en 1933 et Srieck en 1933, montrèrent que les extraits préhypophysaires ne produi-

saient aucune augmentation du métabolisme basal à moins que la thyroïde n'ait été respectée. Chez les animaux non-hypophysectomisés, Siebert et Smith (1930) observent que l'extrait préhypophysaire augmente le métabolisme basal, mais seulement s'il y a intégrité de la thyroïde. Chez les cobayes, Verzár et Wahl (1931) observent une augmentation de la consommation d'oxygène chez ces animaux 20 à 36 heures après l'injection de l'extrait préhypophysaire. L'injection d'extrait antéhypophysaire rend les cobayes et les rats plus sensibles à une atmosphère contenant de l'oxygène à basse tension que les animaux traités semblablement mais ayant été antérieurement thyroïdectomisés (Houssay et ses collaborateurs, 1932). Chez le chien (Bueno et Barnes, 1933, Houssay et Artundo, 1933, Zajic, 1935), l'extrait préhypophysaire ne produirait aucune action si la thyroïde avait été enlevée. Enfin, Anderson et Collip, 1933-34, Fluhmann, 1933, et Szarka, 1933, remarquent que l'extrait préhypophysaire augmente le métabolisme basal du rat sans que, pour cela, il y ait des indices microscopiques d'un hyperfonctionnement de la thyroïde. Verzár et Wahl (1931), Peter (1934) et Schoedel (1934), Sinha (1938) montrent que les extraits antéhypophysaires diminuent le métabolisme basal des cobayes et rats si ceux-ci sont thyroïdectomisés et non castrés.

c) *Métabolisme des glucides*. — Enfin, de la libération de l'hormone thyroïdope, résulte une diminution de la concentration du glycogène hépatique chez le cobaye normal et non thyroïdectomisé (Eitel et Loeser, 1932, Holden, 1934). De même la sympathectomie de la glande diminue l'effet thyroïdope (Furuya 1938). Chez le chien chloralosé, l'injection intra-veineuse d'hormone thyroïdope produit de l'hypoglycémie, sauf si cet animal est thyroïdectomisé (Zunz et La Barre, 1934-35).

L'administration de fortes doses d'hormone thyroïdienne produit chez le rat normal, mais non thyroïdectomisé, une augmentation de l'acétonurie (Eitel, Löhr et Loeser, 1933). Mais, d'après Feuling (1933) et Anselmino et Hoffmann (1934), cet effet serait dû à une hormone cétogène différente de l'hormone thyroïdienne de la préhypophyse.

d) *Métabolisme de l'iode*. — Comme autre effet secondaire, signalons que, d'après Houssay, Mazocco et Biasotti, l'extrait préhypophysaire diminue le pourcentage d'iode thyroïdien.

e) *Diurèse*. — Enfin, en 1937, White et Heinbecker prétendent que l'extrait hypophysaire contient un principe diurétique différent de l'hormone thyroïdienne, mais qui nécessite cependant la présence de la thyroïde pour être efficace.

§ 4. — EFFET PARATHYROÏDOPHORE Anselmino, Hoffmann et Herold (1933-34) remarquent qu'un extrait parathyroïdoprophore produirait l'hyperplasie des cellules principales, ainsi que l'hypertrophie des parathyroïdes chez des rats mâles. D'après Hertz et Kranes (1934), cet extrait produisait chez le lapin une hypervascularisation de ses parathyroïdes.

Pour ce qui concerne la calcémie, on note des résultats contradictoires à propos de l'action de l'extrait préhypophysaire : en effet, Hogben et Charles (1932) notent une diminution de la calcémie; en 1933, par contre, Dixon ne remarque aucune modification du taux de la calcémie; enfin, Hoffmann et Anselmino (1934), Riddle et Dotti (1934), Shapiro et Zwarenstein (1934), Friedgood et Mc. Lean (1937) observent par contre une augmentation.

Donc, actuellement, on ne peut pas conclure définitivement des effets parathyroïdoprophores des extraits préhypophysaires.

§ 5. — EFFET ADRÉNOTROPE. — Les extraits hypophysaires produisent une hyperplasie de la corticale et, accessoirement, de la médullaire chez le chien (Houssay, 1933) et chez le rat (Evans, Emery et Atwell, 1933, Collip). Ce fait est confirmé par l'observation histologique d'Anselmino, Hoffmann et Herold, Latyszewski et Atwell qui remarquent une hypertrophie et une hyperplasie des zones fasciculée et gloméruleuse.

L'administration d'extraits adrénotropes exerce aussi des modifications physiologiques : augmentation de la résistance aux poisons (Perla, 1936-1937), prolifération du système réticulo-endothélial (Reiss et Gothe, 1937). Cet effet serait, d'après Elmer, Gredosz et Scheps (1937), spécifique à certaines espèces animales : cobaye et non souris et rat. Cet effet se ferait, suivant ces auteurs, par un double mécanisme : direct, et par l'intermédiaire de la thyroïde.

De plus, Anselmino, Herold et Hoffmann supposaient que cette action s'accompagnait d'un effet médullo-stimulant, caractérisé par une diminution de la chromophilie et l'apparition de nombreuses vacuoles dans les cellules de la médullaire. Ce fait est contesté par Elmer, Gredosz et Scheps.

Enfin, d'après Moon, le principe adrénotrope agirait également sur le développement sexuel des rates ovariectomisées.

CHAPITRE II

ACTIONS MODIFICATRICES VIS-A-VIS DES EXTRAITS PRÉHYPOPHYSAIRES

Nous venons de voir, au cours des chapitres précédents, qu'on avait pu préparer certains extraits antéhypophysaires dont l'action se montrait, dans certains cas, spécifique sur telle ou telle fonction de l'organisme. Ces effets sont parfois modifiés dans un sens ou dans l'autre par l'adjonction d'extraits opothérapiques de glandes endocrines différentes de l'hypophyse ou de produits de fractionnement de l'hypophyse, de vitamines, voire même d'ions métalliques. Ces divers produits peuvent agir soit comme antagonistes, soit comme principes synergiques. Une réserve ou discrimination doit être apportée aux nombreux faits décrits. En premier lieu, il semble que les faits de synergie s'observent exclusivement avec les extraits glandulaires, et non l'implantation.

Cette différence peut, dans ces cas, n'être la conséquence que du traitement physico-chimique de la glande qui fractionne le complexe préexistant en divers produits dont l'individualité n'est qu'un artefact.

D'autre part, on a parlé bien souvent d'effets antagonistes entre l'antéhypophyse et les autres glandes endocrines. C'est là souvent plutôt un phénomène *d'interrégulation* fonctionnelle endocrine, l'hyperfonctionnement d'un élément endocrinien entraînant, par un mécanisme régulateur, l'hyperfonctionnement de l'autre glande avec laquelle il est en relations très étroites.

Nous nous bornerons donc à envisager ceux des phénomènes d'antagonisme et de synergie qui paraissent définitivement établis.

I. — PHÉNOMÈNES D'ANTAGONISME

Nous commencerons par étudier l'antagonisme qui semble exister, d'une part, entre l'effet somatotrope et diverses glandes ou produits endocriniens, d'autre part, entre l'effet thyroïdote et la folliculine.

§ 1. — *Effet somatotrope et préparations gonadotropes hypophysaires.* — Successivement Smith (1925), Evans et Simpson (1928), Lipschütz et Kallos (1929) observent une inhibition de l'effet somatotrope par l'extrait gonadotrope. Ces faits sont contestés par Targow qui ne voit aucune inhibition, et par Evans, Meyer et Simpson qui observent une synergie des effets par le prolan.

En réalité, la question reste entière, aucune expérimentation n'ayant été faite avec des produits purs.

§ 2. — *Effet somatotrope et folliculine.* — L'accélération de la croissance, observée parfois au cours de l'ovariectomie, avait milité en faveur d'un antagonisme : folliculine — principe somatotrope. Il semble cependant, d'après les expériences d'administration simultanée de folliculine et de principe somatotrope (Hohlweg et Dohrn, 1931, Spencer, d'Amour et Grestewson 1933, Engel 1934), que cet antagonisme n'existe pas.

§ 3. — *Effet somatotrope et épiphyse.* — En 1934, Engel conclut que les extraits alcalins de l'épiphyse humaine sont antagonistes des effets des extraits somatotropes.

§ 4. — *Effet somatotrope et extrait adrénote.* — Pour être complet, signalons le récent travail de Moon (1937)

qui montre que l'extrait adrénotrope inhibe la croissance du corps et faiblement celle des viscères.

§ 5. — *Effet thyroïdrotrope et folliculine.* — Aron et Benoit, en 1932, rapportent que la folliculine était antagoniste de l'hormone thyroïdrotrope. Mais ce fait n'a jamais été confirmé par d'autres auteurs. Tout ce que l'on sait, c'est que la folliculine injectée à des souris ou des rats diminue l'activité sécrétoire d'une partie de la thyroïde, mais il ne s'agit pas d'antagonisme pur.

II. — PHÉNOMÈNES DE SYNERGISME

Les effets synergiques ont été envisagés d'une part pour l'association entre elles des autres glandes ou principes actifs glandulaires, d'autre part pour l'association d'extraits hypophysaires vis-à-vis des ions, enfin pour l'association des extraits hypophysaires vis-à-vis des vitamines.

§ 1. — *Association d'autres glandes.* — 1° *Extrait somatotrope et glande thyroïde.* — En premier lieu, on a observé l'action synergique produite par la thyroïde sur l'effet somatotrope. Flower et Evans, puis Smith (1924), Margitay, Betch et Binder, Smith ont montré que l'extrait thyroïdien favorisait la croissance du rat et que celle-ci était arrêtée par la thyroïdectomie.

2° *Extrait gonadotrope et glande surrénale.* — L'extrait gonadotrope voit son action augmentée par la cortico-surrénale et potentialisée par un facteur synergique (1).

Shumacher et Firor en 1934, Ascoli et Legnani observent une atrophie des glandes sexuelles après la décapsulation, atrophie qui peut disparaître par implantation d'hypophyse.

(1) On sait que la cortico-surrénale (Hoffmann, 1937), contient un principe gonadotrope spécifique (Reichstein).

L'hypophyse des rats décapsulés contient moins d'hormone gonadotrope que celle des rats normaux (Del Castillo 1934) et l'hyperplasie hypophysaire détermine une hypertrophie cortico-surrénale (Cushing). Enfin, Friedgood en 1937 montre que l'effet d'ovulation des extraits gonadotropes chez le lapin et le chat ne se produit pas en l'absence de cortico-surrénale.

Ainsi, antéhypophyse et cortico-surrénale ont des relations évidentes, vraisemblablement par leurs principes gonadotropes.

§ 2. — *Effet gonadotrope et principe synergique.* — Evans et Hisaw ont isolé des urines un principe qui est sans action directe sur l'ovaire et qui, administré en même temps que la fraction gonadostimulante A de l'hypophyse, en renforce considérablement l'effet; il s'agirait là d'un principe synergique (synergist) produisant une « augmentation » (Hisaw) ou une « activation » (Evans), c'est-à-dire une véritable potentialisation, multiplication des effets. Ce principe a même été considéré par Evans comme un principe autonome. Del Castillo et Novelli observent le même effet synergique du prolan urinaire vis-à-vis de l'hypophyse de batraciens et poissons. Cependant, il ne semble pas qu'il s'agisse là d'une véritable hormone (Léonard, Fevold et Hisaw). D'autre part, frappés par l'inefficacité du facteur gonadomimétique chez l'animal hypophysectomisé et de son action partielle chez l'animal impubère, Evans et Simpson ont soumis le lobe antérieur à divers modes de fractionnement en vue d'isoler le principe susceptible d'assurer son efficacité maximum. Ils ont montré que le renforcement des effets pouvait être obtenu par l'administration simultanée des deux principes antéhypophysaires séparés par Fevold et Hisaw et retrouvés en 1934 par Wallen-Lawrence, à

savoir : la gonadostimuline A (follicle-stimulating hormone) ou hormone de croissance folliculaire, et la gonadostimuline B (the luteinising hormone) ou hormone lutéinisante, cette action synergique pouvant être obtenue aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal hypophysectomisé. Ainsi il existe une synergie d'une part entre les principes gonadotropes de l'hypophyse antérieure et ceux des urines gravidiques (II), d'autre part entre les deux hormones lutéinisante et folliculinisante : sérum de jument gravide.

§ 3. — *Ions*. — Maxwell avait observé que certains extraits hypophysaires gonadotropes voyaient leur activité accrue par addition de divers sels, zinc et magnésium. Mêmes résultats obtenus par Bischoff avec les sels de zinc et de cuivre. Ces résultats viennent d'être confirmés par Cahen avec les sels de zinc sur les prolans urinaires. Ce dernier auteur voit là une grande analogie avec les phénomènes diastasiques où les ions métalliques sont les complémentaires actifs de ceux-ci.

§ 4. — *Vitamines*. — Un fait d'une importance capitale, mais qui n'est pas sans compliquer l'étude physiologique des hormones, a été découvert récemment : les vitamines peuvent exercer un effet synergique des principes actifs antéhypophysaires : ce fait s'observe d'une part pour l'effet somatotrope, d'autre part pour l'effet gonadotrope, puis pour l'effet thyroïdope et enfin pour l'effet adrénotrope.

1° *Effet somatotrope*. — On sait le rôle capital joué par les vitamines dans les phénomènes de croissance. A ce sujet, les expériences de Bryan et Gaiser, Thompson et Gaiser (1932), sont démonstratives. Ces auteurs ont montré que, chez des rats, un régime convenable agissait aussi bien sur leur croissance que l'administration d'extraits antéhypophy-

saires. Bien entendu, chez les rats hypophysectomisés, quel que soit le régime, la croissance ne se produit pas si l'on ne leur donne pas d'hormone antéhypophysaire.

En 1933, Gough et Sylva et, plus tard, Giroud et d'autres auteurs (1934-35) ont montré que l'acide ascorbique se trouve en grande quantité dans l'hypophyse antérieure. Toutefois, il ne semble pas que cette substance puisse jouer un rôle dans la croissance (Salter, Green et Putnam, 1934).

2° *Effet gonadotrope*. — Certains auteurs ont montré l'analogie qui existait entre la carence en vitamine E et l'hypophysectomie (Nelson, Verzàr et ses collaborateurs, Evans et Simpson, Agnoli). En effet, dans ces deux cas, ils ont constaté une dégénérescence irréversible de la lignée séminale du testicule et une impossibilité de fécondation et de nidation de l'ovule. Cependant, l'identification entre ces deux principes ne saurait être faite, en raison de la différence chimique indiscutable entre l'hormone qui est protidique hydrosoluble et la vitamine liposoluble. Il reste cependant à savoir si la vitamine E ne favorise pas la formation des hormones gonadotropes. Ce fait semble avoir été bien observé par Singer-Nielsen et Rowlands. Si cette hypothèse est infirmée, parce que l'hypervitaminose E diminue la sécrétion de l'hormone gonadotrope (Verzàr), il ne faut pas oublier que, comme dans un grand nombre de phénomènes biologiques, l'effet synergique peut faire place à un effet antagoniste dès que l'excès de l'un des deux principes amène un phénomène compensateur tendant à rétablir l'équilibre entre les deux actions. Pour ce qui est de la vitamine B, il semble que celle-ci ne soit pas également dépourvue d'effet sur l'action gonadotrope de l'antéhypophyse, l'avitaminose B s'accompagnant d'anoestrus, et, cependant,

l'hypophyse du rat ainsi carencé présente une teneur normale en hormone gonadotrope (Marrian et Parkes, 1929).

D'autre part, Diedosz observe que les vitamines A et C amènent l'hyperfonctionnement des ovaires. Enfin Nespor note que l'injection d'extrait gonadotrope augmente la teneur en vitamine C des testicules et de l'ovaire chez le cobaye.

3° *Effet thyroïdote*. — Les vitamines A et C produisent une hypersécrétion d'hormone thyroïdote qui peut être observée histologiquement (Diedosz). En 1937, Fellingner et Hochstadt observent que la vitamine A exerce une action antagoniste de l'hormone thyroïdote chez le cobaye impubère. La même année, Loeser et Trikojus montrent que l'hormone thyroïdote diminue puis augmente la teneur en acide ascorbique dans la surrénale et qu'elle accroît cette concentration dans le foie.

4° *Effet adrénote*. — On connaît mal le rôle modificateur qu'exercent les vitamines sur l'effet adrénote; cependant, on ne peut pas omettre de signaler l'importance de la teneur en acide ascorbique des surrénales (Mendive et Delofeu, Giroud, Leblond et Ratsimananga, 1936) qui est de même grandeur que celle de l'hypophyse, sans qu'on puisse en conclure du rôle de cette vitamine dans le fonctionnement de la glande. D'autre part, Diedosz observe un hyperfonctionnement surrénalien après injection de vitamines A et C.

En résumé, on voit donc que l'antéhypophyse n'est pas sans relation avec les vitamines et que, dans la plupart des cas, ses divers effets sont synergiques des vitamines B, C et E.

CHAPITRE III

PHÉNOMENES D'IMMUNITÉ ACQUISE VIS-A-VIS DES EXTRAITS PREHYPOPHYSAIRES

La pharmacologie des extraits hypophysaires présente à signaler un fait assez curieux : c'est la réaction de l'organisme après administration prolongée d'hypophyse. Loeb et Friedman, confirmés ultérieurement par d'autres auteurs, ont observé l'émoussement ou la disparition des divers effets préhypophysaires sur l'animal après injection de préhypophyse pendant 4 à 10 semaines. Cette immunité acquise serait due à ce que Collip et Anderson proposent d'appeler « antihormones ». Ce fait ne s'observe qu'avec les extraits préhypophysaires et non ceux d'autres glandes, et on peut les constater pour les divers effets de l'hypophyse.

Nous décrirons ces divers faits, envisagerons leur spécificité et essaierons d'en donner une explication.

I. — APPARITION

DES DIVERSES ANTI-HORMONES HYPOPHYSAIRES

§ 1. — *Antihormone somatotrope*. — Collip a observé que l'effet somatotrope exercé par un extrait préhypophysaire disparaît après une administration prolongée pendant deux mois (immunité active). Le sérum, prélevé chez ces animaux et injecté à un rat normal, empêche toute action somatotrope (immunité passive). Collip et Anderson en ont conclu qu'il s'élaborait ainsi une anti-hormone et ont préparé un

sérum anti-somatotrope capable d'immuniser les animaux normaux vis à vis de l'extrait somatotrope.

§ 2. — *Antihormone gonadotrope.* — L'administration répétée d'extrait hypophysaire amène chez la rate des corps jaunes atrétiques (Evans et Long 1921) avec inactivité fonctionnelle de l'ovaire (Zondek, 1935). De même les rats, par injections prolongées, acquièrent une immunité contre l'effet gonadotrope due à l'injection d'extrait gonadotrope. Le même effet s'observe chez les grands animaux, comme le mouton, sur lesquels on peut prélever un sérum immunisant. Le prolan urinaire (Selye, Collip et Thomson, Hill, Parkes et White) et un extrait placentaire (Mc Phail) exercent des effets analogues d'immunisation avec formation de substances inhibitrices (Selye, Bachmann, Thomson et Collip). Il peut se développer un sérum antiprolan chez le lapin et le bélier (Simonnet).

§ 3. — *Autres antihormones.* — L'extrait thyroïdique, d'après Loeb et Friedmann (1931), Collip et Anderson (1934), Eitel et Loeser (1935) et l'extrait cétoïque donneraient également naissance à des antihormones et Collip et Anderson ont pu préparer un sérum de cheval antithyroïdique, anticétoïque.

II. — SPÉCIFICITÉ

§ 1. — *Limitation aux extraits hypophysaires.* — Cette apparition d'antihormones est spécifique aux extraits hypophysaires. Elle ne s'observe, en effet, ni avec aucun autre extrait glandulaire, ni avec aucune autre hormone, ni même avec un principe actif endocrinien protidique, tel que la thyroglobuline ou l'insuline. Et, bien plus, cette spécificité est plus poussée, et, parmi les extraits hypophysaires, ne s'exerce que vis-à-vis de l'hormone correspondante.

§ 2. — *Spécificité d'origine.* — C'est ainsi que l'effet anti-hormonal exercé par le prolan ne s'observe pas vis-à-vis d'hormones gonadotropes hypophysaires. Et les animaux devenus réfractaires au prolan par injection répétée d'urine de femme enceinte restent sensibles à l'implantation d'hypophyse de rat ou à un extrait gonadotrope préhypophysaire.

Bien plus, la spécificité joue vis-à-vis de l'une des deux hormones gonadotropes, folliculostimulante et lutéinisante.

Rowlands et Parkes ont pu, par injection répétée d'extrait hypophysaire riche en hormone folliculostimulante, immuniser un lapin vis-à-vis de cette hormone sans protéger de l'action lutéinisante et préparer un antiserum folliculostimulant qui inhibe l'action folliculostimulante d'un extrait préhypophysaire sans toucher à l'autre effet.

§ 3. — *Spécificité d'espèce.* — Y a-t-il, d'autre part, une spécificité d'espèce définie ? En d'autres termes, l'antisérum d'une certaine espèce animale est-il également efficace vis-à-vis de l'hypophyse d'une autre espèce ? Il est difficile de répondre à cette question qui a donné lieu à des résultats contradictoires : spécificité d'après Friedgood, Brandt et Goldhammer; non spécificité pour Parkes, Rowlands et de Fremery. C'est ainsi que le sérum antithyréotrope de bœuf peut neutraliser les extraits d'hypophyse de cheval et de mouton.

Par contre s'il n'existe pas de spécificité d'espèce, il y aurait, d'après Parkes, spécificité de classe, l'antisérum de mammifères étant inefficace vis-à-vis de l'hypophyse d'oiseaux; l'antisérum de bovidés se comporte de même vis-à-vis de l'hypophyse de suidés ou d'ovidés.

III. — MÉCANISME

Il reste à essayer de comprendre le mécanisme de cette action. Quelle hypothèse pourrait-on envisager ? D'une part on peut supposer l'antihormone rentrant dans le cadre des phénomènes d'immunité; l'hormone utilisée, agissant comme un antigène, produirait un anticorps. D'autre part, au contraire on peut supposer, avec Collip, que les antihormones, constituants normaux du sang, serviraient à neutraliser dans l'organisme normal l'hormone qui s'y trouve. Ce serait là, selon l'image de Collip, un système-tampon.

Chacune de ces hypothèses est très séduisante, mais elle demanderait pour être démontrée qu'on ait obtenu les hormones à l'état pur, ce qui malheureusement n'est le cas que pour un ou deux principes.

Or, un certain nombre de faits permettraient de supposer que l'effet antihormonal serait plutôt un *effet d'anticorps contre les protéines attachées à l'hormone et non contre l'hormone elle-même*. D'une part en effet cette propriété antihormonale s'exerce aussi bien chez l'animal hypophysectomisé ou le castrat que chez le normal et s'observe également avec des préparations inactives ou vieilles. La sécrétion endocrine de la glande n'est donc pas en cause. D'autre part, Rowlands a montré que l'activité antigonadotrope d'un antisérum de chèvre réside toute entière dans la fraction globuline du sérum. Et l'étude critique des nombreuses expériences nous montre que cet effet antihormonal s'observe toujours avec des préparations brutes (Oudet-Aron) et jamais avec les extraits purifiés, *a fortiori* avec des hormones pures. Comme l'écrit justement Collin, « le pouvoir antigénétique des extraits hypophysaires n'appartient pas aux principes hormonaux de la glande » et « ce n'est pas l'hormone qui joue

le rôle de l'antigène, c'est le ballaste qui l'accompagne » (Simonnet).

C'est à cette dernière conception que nous nous rangerons car elle nous semble la plus logique. Elle pourra être aisément démontrée si on obtient des hormones à l'état pur comme viennent d'en préparer récemment certains auteurs (Freud, Dingemanse).

CONCLUSIONS

Ainsi, les divers extraits opothérapiques permettent de reproduire chez l'animal hypophysectomisé chacun des effets caractéristiques qu'exerce normalement la glande. Il est cependant impossible, dans tous les cas, d'identifier complètement leurs effets avec ceux de l'implantation. Ce fait tient sans doute aux modifications ou aux dissociations apportées par le traitement de la glande. Il en est des extraits opothérapiques comme des extraits végétaux, le « totum » préexistant dans l'organe ne se confondant pas nécessairement avec le produit, plus ou moins fractionnaire, plus ou moins altéré par les processus d'extraction.

L'action de tels extraits est au surplus assez difficile à préciser, la réaction sur l'organisme étant souvent la résultante de phénomènes complexes dans laquelle l'effet propre à l'hypophyse est modifié par divers éléments soit glandulaires, soit métalliques, soit vitaminiques, qui se montrent tantôt antagonistes, tantôt synergiques.

Enfin, dernière différence avec les implantations, après administration répétée de ces extraits, l'organisme ne répond plus à ces substances, sécrétant des antihormones qui ne sont peut-être que les anticorps produits par les protides attachés aux hormones.

Les extraits opothérapiques ne constituent pas encore les médicaments parfaits offerts au clinicien. Il est donc encore nécessaire de chercher à séparer dans les extraits opothérapiques les principes actifs responsables des effets endocriniens et de les isoler à l'état de pureté chimique.

QUATRIÈME PARTIE

SEPARATION DES PRINCIPES ACTIFS PREHYPOPHYSAIRES

Dans les chapitres précédents, nous avons vu que les multiples troubles produits par l'ablation de l'antéhypophyse disparaissaient, non seulement après implantation de la glande, mais encore après administration d'extraits opothérapiques.

Il restait, pour démontrer la réalité de la sécrétion endocrine de l'antéhypophyse, à prouver, selon le caractère fondamental énoncé par Gley, qu'il existe bien des produits, trouvés au niveau des vaisseaux efférents, isolables et capables de reproduire tous les effets physiologiques normaux de la glande qui, par ablation, se trouve dépourvue de sécrétion hormonale.

Pour ce qui est de l'hypophyse, la question de l'isolement des hormones est loin d'être résolue. Il n'a même pas été possible, dans tous les cas, de préparer des extraits opothérapiques actifs purs, à action spécifique vis-à-vis de chacun des effets fonctionnels ci-dessus décrits.

Dans cette dernière partie de notre travail, nous envisagerons d'abord la préparation des extraits glandulaires, puis nous signalerons les divers essais effectués pour isoler les principes actifs et décrirons leurs propriétés physico-chimiques. Enfin, nous signalerons l'état actuel de la question de la pluralité des hormones.

CHAPITRE I

EXTRAITS ANTEHYPOPHYSAIRES

La matière première, utilisée pour la préparation des extraits antéhypophysaires, est, de préférence, la glande fraîche, et, pour son traitement, il est indispensable de prendre toutes précautions pour éviter l'autolyse. Cependant, les glandes fraîches congelées et maintenues congelées jusqu'à leur utilisation, ou les glandes fraîches conservées dans l'alcool ou l'acétone peuvent à la rigueur convenir pour l'expérimentation. Enfin, comme l'ont décrit Evans, puis, plus tard Burn et Ling, l'extrait alcalin de lobe antérieur frais, qui pratiquement contient tous les principes actifs connus, semble être un excellent point de départ pour le fractionnement des principes spécifiques.

Dans les lignes qui vont suivre, nous indiquerons les divers procédés employés pour préparer les extraits plus ou moins spécifiques (1) que sont, d'une part, l'extrait somatotrope, d'autre part l'extrait gonadotrope, puis l'extrait thyroïdrotrope et enfin l'extrait lactogène. Pour terminer, nous décrirons brièvement les divers moyens utilisés pour la pré-

(1) Pour guider les pharmacologistes dans l'isolement de ces préparations, le test biologique se montre indispensable. Il repose sur les caractères spécifiques observés au cours des expériences d'implantation. On a proposé également d'utiliser ces caractères du point de vue quantitatif pour l'estimation de l'activité de ces préparations ; les résultats sont encore trop discordants et confus actuellement pour que nous en parlions dans ce travail.

paration de l'extrait parathyréotrope d'une part, de l'extrait adrénotrope d'autre part, et enfin de l'extrait pancréatotrope.

I. — EXTRAIT SOMATOTROPE

Les premières expériences furent réalisées en 1916 par Robertson qui prépara un extrait lipoidique d'antéhypophyse qui accélérât fortement la croissance des jeunes souris et auquel il donna le nom de « Téthéline ».

A l'heure actuelle, trois procédés se disputent la faveur des pharmacologues :

§ 1. — *Technique d'Evans*. — Le procédé le plus couramment utilisé, notamment par Bugbee, Simond, Grimes, Targow, Evans et ses collaborateurs, Putnam, Teel et Benedict, comporte deux temps : l'obtention de l'extrait brut, puis sa purification.

a) Pour obtenir l'extrait brut, on doit opérer en milieu alcalin. Cette extraction se fait soit à partir de la glande fraîche, soit à partir de la glande desséchée par l'acétone.

b) On purifie l'extrait alcalin : a) soit par la méthode de Teel au sulfate de soude ; b) soit par un adsorbant tel que l'hydrate d'alumine. Par élusion, on sépare un produit plus actif dont on peut éliminer les substances inertes en ajustant le ph à 6,5 — 7.

§ 2. — *Technique d'Evans, Meyer et Simpson*. — D'autre part, Evans, Meyer et Simpson (1933) décrivent un grand nombre de procédés pour obtenir un extrait actif. Ils se servent soit d'acide phosphotungstique, soit d'acide trichloroacétique. Mais ces méthodes conduisent à des modifications physico-chimiques très complexes et, de ce fait, peuvent donner des résultats erronés. De plus, dans certaines conditions, les extraits ainsi obtenus sont très instables.

§ 3. — *Technique de Collip.* — Plus récemment, Collip, pour avoir un extrait physiologiquement pur, utilise le procédé qu'il a appelé « procédé Q ». Voici les divers stades de la préparation de cet extrait :

Extraction par une solution alcaline diluée. Acidification de l'extrait alcalin. Filtration. Neutralisation et alcalinisation du filtrat par l'ammoniaque. Addition de phosphate de soude et de chlorure de calcium : le précipité de phosphate de calcium ainsi formé adsorbe le principe actif. Le précipité est alors extrait par de l'alcali dilué à un ph ajusté à 6,5, alcalinisé et concentré dans le vide à ph 7,5 — 8.

Ce produit serait dépourvu d'action gonadotrope et thyroïdienne. Il serait actif chez l'animal à la dose de 1 mg. Malheureusement, ce procédé ne donne pas une bonne récupération de l'activité présente dans les glandes originelles, et ce n'est pas une méthode permettant la fabrication sur une grande échelle.

II. — EXTRAITS AGISSANT SUR LE MÉTABOLISME

De nombreux auteurs ont décrit des extraits alcalins à effet spécifique : diabétogène ou cétogène, et sans action sur la thyroïde. Mais ces préparations semblent d'activité inconstante et une certaine contradiction règne encore quant aux effets signalés par les divers auteurs. Nous ne nous bornerons qu'à citer les deux faits les plus importants :

Anselmino et Hoffmann ont préparé un extrait alcalin, stabilisé à l'aide de 15 % d'alcool, qui, injecté au lapin, excite le pancréas endocrinien et produit de l'hypoglycémie. Ces auteurs en ont conclu qu'il s'agissait d'un principe spécifique. Or Blatherwick, Maxwell et Long d'une part, Collip d'autre part, montrent que l'alcool seul détermine la même hypoglycémie.

Houssay et Biasotti ont préparé un extrait antéhypophysaire à action diabétogène persistante. Cette préparation n'est stable qu'en sérum physiologique et à 0°. Et ce caractère explique peut-être les échecs rencontrés par d'autres expérimentateurs.

Les principes actifs de cet extrait seraient adsorbables par le kaolin et ne seraient ni dialysables ni ultra-filtrables.

III. — EXTRAITS GONADOTROPES

Des divers extraits antéhypophysaires, les extraits gonadotropes sont les plus complexes en raison d'une part, comme nous l'avons vu, de la dualité de leur action, à la fois folliculo-stimulante et lutéinisante, et d'autre part parce qu'ils agissent et sur l'épithélium germinale et sur le tissu interstitiel des deux sexes.

D'autre part, l'expérience a montré qu'il existe, à côté des extraits provenant du lobe antérieur de l'hypophyse, des produits, partiellement actifs, retirés du placenta ou des urines des femmes enceintes et du sérum des juments gravides. Nous envisagerons donc successivement ces diverses préparations.

§ 1. — *Extrait gonadotrope antéhypophysaire* (1). — Meyer et Fevold, deux auteurs américains, ont obtenu en 1934 un extrait actif par épuisement du lobe antérieur de l'hypophyse par la pyridine ou l'alcool butylique. Quelques années plus tard, Fevold et son collaborateur Hisaw reprennent la question et c'est à eux que l'on doit le fractionnement des préparations gonadotropes : ils séparent :

(1) Pour l'essai physiologique, certains auteurs ont obtenu de bons résultats avec la simple poudre antéhypophysaire desséchée à l'acétone, introduite par voie intrapéritonéale (Loeser) ou sous-cutanée (Choay).

a) un extrait acide qui détermine surtout la maturation du follicule; b) un extrait alcalin qui modifie peu la maturation, mais entraîne une lutéinisation intense. Plus récemment, Wallen-Lawrence, Eyans, Pencharz et Simpson ont utilisé d'autres méthodes de fractionnement.

Tous ces travaux permettent de conclure qu'il existe des hormones gonadotropes différentes dont les divers extraits hypophysaires sont des mélanges en proportion variable, selon leur mode de préparation : l'une de ces hormones sexuelles commandant la maturation ovarienne, la gonadostimuline A, faussement appelée Prolan A; l'autre déterminant l'apparition de corps jaunes et la sécrétion de la lutéine, la gonadostimuline B, improprement nommée parfois Prolan B. Ces produits, quoiqu'il en soit, ont une activité indépendante de la présence de la thyroïde et, par conséquent, sont différents des principes thyroïdiques (Morrin et Loeb).

Propriétés. — Les principes gonadotropes antéhypophysaires ne peuvent pas être précipités isoélectriquement. Ils ne dialysent pas. Ils sont stables à la chaleur (100°) en solution aqueuse à un ph défini.

§ 2. — *Prolans.* — A l'encontre des extraits gonadotropes, le principe gonadotrope placentaire — le prolant — a pu être isolé, sinon à l'état pur, du moins à l'état concentré. La matière première est en général l'urine de la femme enceinte (1).

(1) Zondek (1930), Brühl (1932), Hamburger, Osterreicher, Saethre (1933) ont trouvé, dans les urines des femmes ménopausées, un produit identique au prolant A excrété dans les cas de cancers génitaux. La quantité de ce produit pouvait atteindre plusieurs centaines d'unités-rat par litre d'urine.

Différentes techniques ont été suivies : soit la concentration de ces urines et leur précipitation, soit la précipitation par les réactifs généraux de précipitation des albumines, soit enfin par adsorption. Voici les principales méthodes suivies :

1° Techniques basées sur la concentration et la précipitation.

A) Pour extraire le prolan, les premiers procédés employés furent les suivants : concentration des urines acidifiées, puis précipitation de ces urines par l'alcool (5 volumes d'alcool à 95°) ou l'acétone.

Malheureusement, avec ces méthodes, une grande quantité de prolan était entraînée avec le précipité.

B) Puis on séparait le prolan, remis en solution dans l'alcool dilué, des autres substances inertes, soit par précipitations alcooliques répétées à l'aide d'alcool concentré, soit par le tannin, soit enfin par dialyse.

2° Techniques basées sur la précipitation par les réactifs des protides.

Mais des travaux ultérieurs, permettant de supposer que le prolan pouvait être assimilé à une substance protéique, on chercha alors à obtenir le prolan par précipitation au moyen des réactifs précipitant les protides, (Katzmann et Doisy (1933/34), Marshall (1933), Zondek, Scheibler et Krabbe (1933) tels que les acides tungstique ou phosphomolybdique.

Dans ces conditions, on obtient le prolan à l'état concentré et d'autant plus pur que le milieu contient des protides rajoutés ou non.

3° Techniques basées sur l'adsorption et l'élution.

Les méthodes les plus récentes et les plus utilisées d'extraction du prolans sont basées sur l'adsorption et l'élution successives. Les adsorbants les plus fréquents sont l'hydroxyde d'aluminium (Reiss et Haurowitz 1929), le charbon activé (Schmidt et Derankowa 1931, Katzmann et Doisy 1932), la permutite (Lejwa 1932) et enfin l'acide benzoïque (Katzmann et Doisy 1932/33, Marshall 1933, Haurowitz, Reiss et Balint 1933) qui donne le produit à l'état le plus concentré.

Le précipité finalement obtenu par ces diverses méthodes est en général séché dans le vide à basse température, puis mélangé à du saccharose qui assure sa conservation et permet sa dilution à une dose convenable pour l'usage thérapeutique.

Propriétés des prolans. — Les prolans se présentent sous forme d'une poudre gris jaunâtre, insipide, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool concentré, l'éther et les solvants organiques.

D'après von Euler et Zondek (1934), les prolans possèdent les mêmes conditions d'inactivation que les diastases. Ils sont, en effet, inactivés par la chaleur, par les rayons ultraviolets, par le peroxyde d'hydrogène, mais non par les dipeptidases. Leur maximum de stabilité se trouve à un ph 7 à 8, c'est-à-dire supérieur à celui des autres ferments végétaux. D'autre part, les préparations les plus pures de prolans, ressemblant à des dérivés protéiniques, sont inactivées par la trypsine, mais non par la pepsine (Reiss et Haurowitz 1929, Wiesner et Marshall 1931). Les prolans sont ultrafiltrables, ce qui permet de les séparer de la folliculine (Bernard, 1938). Ils sont électronégatifs. Leur point isoélectrique est à $\text{ph} = 3,5$ (Spielmann et Meyer).

L'étude de la chimie et de la stabilité des prolans a fait l'objet de recherches systématiques de Biscoff et Long. Voici les résultats de leurs recherches :

Le prolan, placé en solution légèrement alcaline, perd plus de 90 % de son activité par acétylation, benzoïlation, par réaction avec le 6-naphto-quinonesulfonate, ou par réaction avec H_2O_2 . Son activité est considérablement réduite également par réaction avec le phénylisocyanate, CS_2 et le diazobenzène sulfonate. Le prolan est stable en présence d'un léger excès d'acide nitreux, en présence d'aldéhyde formique, soit en solution alcaline, soit en solution acide, en présence d'iodoacétate et d'acétaldéhyde. En présence d'iode, le prolan est stable à $\text{pH} = 3,5$ et détruit à $\text{pH} = 8,5$. Le prolan est lui-même instable à $\text{pH} = 2$. Se différenciant de la préparation hormonale de la pituitaire, le prolan est relativement stable vis-à-vis du diméthyl-sulfate en solution légèrement alcaline. Il est absolument inactivé par l'ébullition ou l'irradiation ultra-violette (Brandt et Goldhammer), tout en conservant ses propriétés de créer des antihormones.

Enfin, pour être complet, signalons que Brindeau, Hinglais et Hinglais, en 1937, prétendaient pouvoir dissocier au moyen du formol les deux produits qu'ils désignaient sous le nom de prolan A et prolan B : le formol n'altérant que celui-ci et non celui-là.

En réalité, nos connaissances sur les propriétés physico-chimiques du prolan sont loin d'être précises. Von Euler et Zondek supposaient qu'il était un catalyseur de nature enzymatique et les analogies frappantes entre le prolan et l'amylase, notamment en ce qui concerne leur photo et leur thermostabilité, militaient en faveur de cette hypothèse.

D'autre part, Gutman et Dalsace supposaient que le prolan était lié de façon profonde à la fraction protidique du sérum, aussi bien sur les euglobulines et les globulines que sur les albumines.

Il faut bien avouer notre ignorance sur la nature des prolans, ces diverses données expérimentales étant encore fragiles.

§ 3. — *Sérum de jument gravide*. — En 1930, Cole et Hart, de même que Zondek, rapportent qu'ils ont trouvé dans le sang de la jument gravide une substance semblable au prolan.

En 1933, Evans, Gustus et Simpson ont indiqué qu'on peut obtenir une préparation active en concentrant les principes actifs par adsorption sur hydrate d'alumine, suivie d'élution. La littérature n'est pas très abondante depuis sur ce point.

Récemment (1936), Gustus, Meyer et Woods modifient et sensibilisent la technique primitive d'Evans, Gustus et Simpson : précipitation par l'acétone du plasma citraté de jument, extraction et purification à partir du précipité.

En réalité, on a peu de données, les procédés utilisés faisant l'objet de brevets de fabrication.

**

On obtient ainsi trois préparations d'origine différente et, partant, de propriétés pharmacodynamiques non identifiables. Sans sortir de notre sujet et envisager le point de vue thérapeutique, remarquons que ces produits ne devraient pas être confondus dans les appellations commerciales, le nom de préparation antéhypophysaire gonadotrope devant être réservé exclusivement au produit obtenu à partir de la glande.

IV. — EXTRAIT LACTOGÈNE

On a pu préparer des extraits lactogènes dénués de toute action gonadostimulante (même endocrinostimulante, à l'exception de l'effet adrénotrope).

Riddle en 1936 a préparé un extrait actif par précipitation au point isoélectrique d'un soluté extractif. Au contraire Turner utilisait l'extrait à l'acide acétique cristallisable d'une poudre desséchée à l'acétone.

Propriétés. — Ces préparations se montrent stables en solution en présence de tricerésol. Elles sont solubles dans l'eau à pH 8.

V. — EXTRAIT THYRÉOTROPE

L'extrait thyrotrope pur se prépare, en général, à partir de l'hypophyse du mouton, riche en principes thyrotropes et pauvre en principes gonadotropes qu'il serait presque impossible de séparer en raison de la grande analogie de leurs propriétés physiques.

On part de la glande fraîche ou congelée, desséchée et délipoidée. L'extraction peut être faite, soit avec de l'eau, soit avec des solutions d'acide acétique ou d'alcalins (soude, ammoniacque). Les extraits ainsi obtenus sont cependant encore actifs après la déprotéinisation par les acides trichloroacétique ou sulfosalicylique, ou par ultrafiltration, ce qui prouve que l'hormone n'est pas de nature protéique. Loeser a obtenu la purification de cet extrait par la précipitation de l'hormone par l'acétone, puis par l'alcool méthylique.

Anderson et Collip utilisent comme matière première de cet extrait des sous-produits de la fabrication de l'extrait gonadotrope. Ils partent du filtrat du précipité de phosphate

de chaux qui a adsorbé le facteur gonadotrope, qu'ils précipitent à plusieurs reprises par le sulfate d'ammoniaque. Le précipité est redissous dans l'alcool et l'acétone jusqu'à obtenir une poudre blanche qui contient des traces de facteur adrénotrope. Elle se présente sous forme d'un produit pulvérulent, soluble dans l'eau et les alcalis dilués, insoluble dans les solvants organiques.

Les extraits bruts ou en suspension sont stables dans les solutions aqueuses diluées d'acide (Spaul, 1930; Crew et Wiesner, 1930) ou d'alcali (Krichesky, 1934).

VI. — EXTRAIT PARATHYRÉOTROPE

Anselmino, Herold et Hoffmann ont obtenu un extrait actif par traitement de la glande en solution acide et purifié par séparation de produits ultrafiltrables. Il reste à démontrer sa pureté absolue, contestée formellement par Collip.

VII. — EXTRAIT ADRÉNOTROPE

Cet extrait peut être obtenu par une série de fractionnements à partir des eaux-mères des principes thyroïdiques. La fraction, soluble dans l'alcool à 75°, est concentrée et ajustée à un pH 5 à 6. Il se forme un précipité, qu'on extrait par l'ammoniaque dilué. Après élimination, par distillation de l'ammoniaque dans le vide, on obtient un produit à action élective sur la corticale, actif à la dose de 0 mg 25 par jour chez le rat (Collip, Anderson et Thomson).

Propriétés. — L'extrait adrénotrope est précipitable iso-électriquement, de même que la prolactine. Il est très soluble dans l'alcool alcalinisé (70 %) et modérément soluble dans l'alcool neutre ou légèrement acide (70 %). Enfin, il est stable à la chaleur (100°) en solution aqueuse à un pH déterminé.

CHAPITRE II

PRINCIPES ACTIFS DE LA PREHYPOPHYSE

Malgré leur grande activité et leur grand nombre, les principes actifs hypophysaires font figure, parmi les hormones, de « parent pauvre » pour ce qui est de nos connaissances chimiques.

La question de leur isolement à l'état pur est, en effet, infiniment moins avancée que pour toutes les autres; et leur nature chimique nous est totalement inconnue.

Après avoir envisagé les quelques tentatives d'isolement des principes actifs qui aient été couronnées de succès, nous signalerons brièvement l'état actuel de nos connaissances sur leur nature chimique et sur la spécificité et l'autonomie de ces « hormones ».

I. — *Tentatives d'isolement des principes actifs préhypophysaires.* — Il semble que l'hormone somatotrope ait été vraiment obtenue à l'état pur par l'école de Laqueur (Freud, Mlle Dingemanse). Pour les autres principes actifs, on trouve dans la littérature récente un grand nombre de procédés brevetés : aucun, cependant, n'a permis de les isoler de façon à permettre au chimiste de déterminer ultérieurement sa formule chimique et d'en effectuer la synthèse.

§ 1. — PRINCIPE SOMATOTROPE. — *Préparation.* — Depuis quelques années, Freud et Mlle Dingemanse avaient pu concentrer considérablement les extraits somatotropes, notamment en utilisant l'adsorption par le charbon et la dialyse.

Cette technique a permis à ces auteurs en 1938 d'obtenir un principe actif très pur et, au Congrès International de Physiologie de Zurich (août 1938), Mlle Dingemanse précisait sa technique de préparation de l'hormone somatotrope ainsi que sa composition centésimale et certaines propriétés analytiques. Voici le principe de la technique suivie.

La matière première utilisée est l'extrait alcalin de poudre de bœuf desséché par l'acétone. Cet extrait est dissous dans la soude N/100, puis il est adsorbé sur du charbon activé, concentré par élusion au moyen d'une solution de phénol; le principe actif est alors isolé par précipitation par un mélange d'alcool et d'éther.

Propriétés. — Ce produit est dépourvu de tout effet pharmacologique autre que l'effet somatotrope.

Le précipité ainsi obtenu présente les caractères suivants : les réactions du biuret, de la ninhydrine et de Pauli sont positives. Enfin il a la composition centésimale suivante : C = 49,76 % — H = 7,24 % — N = 14,27 % — Cendres = 2,4 % — S = 1,47 % — Azote résiduel = 1,28 %.

Constances physiques. — Il est lévogyre et son spectre d'absorption maximum est de 2830 A°, minimum 2680 A°.

§ 2. — PRINCIPES AGISSANT SUR LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES. — On a prétendu isoler quatre principes distincts, responsables de l'action de la préhypophyse sur le métabolisme des glucides : a) l'hormone diabétogène d'Houssay; b) l'hormone contra-insulaire (Lucke); c) la substance hyperglycémiante d'Anselmino et Hoffmann qui provoque la décomposition du glycogène hépatique; d) l'hormone pancréatrope de ces mêmes auteurs, qui stimulerait la formation des îlots de Langerhans.

Selon Zondek, il existerait encore, à côté de l'hormone diabétogène, une substance, peut-être identique à l'hormone corticotrope, dont l'action diabétogène se manifeste seulement par l'intermédiaire de la surrénale.

La question de l'isolement de ces principes reste encore trop insuffisamment établie pour que nous insistions sur ce point.

§ 3. — PRINCIPE LACTOGÈNE. — *Préparation.* — En 1937, Bates et Riddle décrivent un procédé d'extraction de la prolactine à partir d'un extrait alcoolique de glande congelée, dilué à pH 9 ou 10, par précipitation à l'aide d'alcool concentré à pH 6. La prolactine est séparée des hormones thyroïdiques grâce à son insolubilité dans les solutions de sulfate à pH 3. La purification est enfin assurée par reprise par l'alcool à 70 %.

§ 4. — PRINCIPE THYRÉOTROPE. — *Préparation.* — On a actuellement peu de précisions sur l'isolement et la nature de l'hormone thyroïdique (1) et (2). En 1935, Greep a pu séparer, d'un extrait pituitaire riche en principes thyroïdiques et gonadotropes, l'hormone thyroïdique par précipitation par l'acide benzoïque. Un procédé d'extraction a fait récemment l'objet d'un brevet de fabrication d'une firme suisse.

Récemment (1938), Werner prétend pouvoir distinguer deux principes thyroïdiques passant respectivement dans les

(1) Evans, Meyer et Simpson avaient obtenu une préparation somatotrope souillée d'hormone thyroïdique. Récemment Smith et Riddle démontrent que l'hormone thyroïdique n'est pas identique à l'hormone gonadotrope.

(2) Rowlands et Parkes ont obtenu, en 1934, une préparation active de principe thyroïdique.

fractionnements par le sulfate de sodium et par l'acide flavianique; chacun de ces principes peut être inhibé séparément par l'anti-hormone spécifique.

Propriétés. — L'hormone thyroïdienne se présente sous forme d'une poudre blanche amorphe, donnant les réactions générales des protides.

§ 5. — PRINCIPE ADRÉNOTROPE. — Pour être complets, signalons qu'Anselmino, Hoffmann et Herold pensaient avoir séparé, des hormones de la préhypophyse, deux hormones spécifiques de la surrénale, l'une corticotrope, l'autre adrénotrope. Il semble que l'existence de cette dernière n'est pas bien établie.

II. — *Propriétés physicochimiques des principes actifs préhypophysaires.* — En dépit de notre grande ignorance sur la constitution chimique des principes actifs préhypophysaires, nous devons décrire brièvement les notions actuelles sur leurs propriétés physicochimiques : caractères communs ou différentiels.

§ 1. — CARACTÈRES COMMUNS AUX DIVERS PRINCIPES. — Tous les principes actifs connus sont solubles dans l'alcali dilué. Tous les principes actifs peuvent être précipités des solutions aqueuses par saturation avec le sulfate d'ammoniaque. Tous ces principes actifs sont insolubles dans l'alcool absolu. Ils sont en général dialysables. Ils sont facilement détruits par la chaleur et par les oxydants.

§ 2. — CARACTÈRES DIFFÉRENTIELS DES PRINCIPES ACTIFS ISOLÉS. — Les caractères distinctifs des divers principes sont assez controversés. Nous nous bornerons à résumer dans le tableau suivant les points qui paraissent décisifs.

Nature du principe actif	Somatotrope	Lactogène	Thyréotrope	Adrenotrope
Solubilité eau	+ pH 2.25 et 10 — pH 8	+ pH 5 à 7.5	+	
» alcool 50°	—	+		
» alcalin		+		+
» alcalis dil.			+	
» acides dil.			+	
Précipitation au pt. isoél.	+	+	—	
Instabilité en mil. : T° d'inactivation	acide 100°	> 100°	aqueux 70°	+
Destruction par les enzymes protéolyt.	+	+		
Destruction par le phénol	+	—		

On voit, d'après ce tableau, que les principaux caractères distinctifs sont la solubilité dans l'eau et l'alcool dilué, la solubilité dans les alcalis dilués ou l'alcool alcalin, la stabilité en milieu acide ou à la chaleur humide, enfin la stabilité vis-à-vis des antiseptiques.

III. — *Nature chimique.* — La nature chimique des principes préhypophysaires est encore moins connue. Il semble que l'activité des différents extraits dont on part pour les isoler soit indépendante de leur richesse en protides et, cependant, on admet, se basant sur la sensibilité à l'action de la chaleur, leur destruction par les enzymes protéolytiques, que ces substances seraient des polypeptides d'un poids moléculaire voisin de 800.

Toutes ces hormones seraient d'ailleurs très voisines, comme l'indiquent leur poids moléculaire et leurs propriétés de dégradation.

Cependant, bien que tout milite en faveur de leur nature protidique, on ne peut décider si cette albumine n'est pas

simplement leur support et s'ils ne font pas partie d'une molécule d'albumine dont on ne pourrait les libérer (Guyenot, Ponse et Dottens). Quoiqu'il en soit, cette nature protidique explique la difficulté de leur étude chimique.

Seuls, quelques travaux apportent une lumière sur ce point. Loeb montre que le groupe chimique aminoacide, responsable de la maturation et de la croissance, est plus résistant que celui qui agit sur la stimulation de la thyroïde et la luténisation; Maxwell et Bischoff observent que les agents chimiques qui agissent sur les groupes aminés ou hydroxyles provoquent une inactivation totale des principes gonadotropes. Enfin Loeb note que le formol inactive le principe thyroïdope en raison vraisemblablement des acides aminés qu'il renferme.

CHAPITRE III

PLURALITE DES "HORMONES" PREHYPOPHYSAIRES

Notre ignorance sur la nature chimique des principes actifs hypophysaires rend difficile la solution du problème de la pluralité des hormones.

Comme on l'a vu, on a, par divers traitements physiques ou chimiques, tenté de fractionner des principes à action spécifique. Il reste à démontrer que les multiples effets pharmacologiques des extraits de préhypophyse sur la crois-

sance, le métabolisme, la régulation des glandes endocrines correspondent à l'existence de principes hormonaux différents. Certains auteurs ont été jusqu'à distinguer une vingtaine d'hormones préhypophysaires (1).

On s'est à juste titre, élevé contre cette « avalanche d'hormones » (Gayet). La question reste entière : peut-on expliquer une si grande diversité d'action par un même principe ? Peut-on, au contraire, mettre en évidence des effets à ce point différents qu'ils soient nécessairement dus à des hormones distinctes ?

Cette question a déjà été envisagée à l'Association des Physiologistes de langue française par Zunz et Gayet, et, récemment encore, Gayet a fait une discussion très serrée sur ce point. Moricard a ramené les multiples effets préhypophysaires à une seule hormone, la mitosine, capable d'entraîner les modifications du métabolisme cellulaire suivies de l'apparition de mitoses sur le *germen* et le *soma* et en particulier sur les tissus endocriniens. La complexité des effets provoqués par l'injection d'extraits antéhypophysaires est d'après cet auteur « plus liée aux qualités différentes des récepteurs qu'à l'existence d'hormones différentes ».

Cette conception est très séduisante ; elle reste à vérifier expérimentalement.

Sans doute, tombant dans l'excès contraire, a-t-on cru pouvoir séparer un nombre excessif d'hormones. Peut-on

(1) Ces multiples hormones seraient : la colloïde neurocrine, l'hormone de croissance, l'hormone thyroïdienne, l'hormone parathyroïdienne, l'hormone médullotrope, l'hormone corticotrope, l'hormone pancréatostimulante, l'hormone pancréatofrénatrice, l'hormone folliculo-maturatrice, l'hormone lutéinisante, le facteur synergique d'Evans, l'hormone de l'ovulation, l'atrésine, la prolactine, l'hormone calorigène, l'hormone diabétogène, l'hormone hypolipémisante, l'hormone glycogénolytique et enfin l'hormone céto-gène.

réellement observer des effets pharmacodynamiques distincts et spécifiques en administrant des extraits opothérapiques préparés selon une technique différente ? Pour trancher la question, la méthode cruciale est de vérifier si, en injectant des extraits opothérapiques préparés selon une technique différente, on réalise des effets pharmacodynamiques distincts et spécifiques.

Cette méthode avait donné d'excellents résultats pour séparer les vitamines D1, D2, D3 de l'huile de foie de morue et de thon; elle a été abordée par Riddle pour la préhypophyse et cet auteur a vu que, sur le pigeon, divers extraits opothérapiques prétendus spécifiques ont une action mixte.

D'autre part, Corner et Aron observent des effets différents (lutéinisants et folliculinisants) avec des doses variables d'un même extrait gonadotrope. Récemment, Cole et Saunders montrent que l'addition, à un sérum de jument gravide, de sulfate de zinc ou de caséinogène provoque le même effet lutéinisant que la fraction lutéinisante d'un extrait gonadotrope hypophysaire.

Ainsi, à un produit déterminé semblent correspondre plusieurs actions hormonales qui varient peut-être, suivant la nature des constituants de l'extrait, suivant la nature du traitement et suivant le pH du milieu.

D'ailleurs, comme nous l'avons vu plus haut, sauf pour l'extrait somatotrope, il n'est pas encore possible d'isoler un extrait doué d'une activité exclusive. Ces faits tiennent peut-être à l'insuffisance de nos moyens de purification.

Ainsi, la solution du problème de l'individualité des hormones préhypophysaires nous échappe actuellement; un seul fait paraît démonstratif, la divergence de la concentration en divers principes actifs des glandes suivant l'espèce

animale; ce fait n'est cependant pas décisif. Au surplus, même l'obtention de divers constituants cristallisés à action spécifique ne permettrait pas de répondre à la question posée, puisqu'il nous est impossible de décider si la diversité des effets de la préhypophyse ne résulte pas d'un « clivage artificiel » au cours du traitement. C'est d'ailleurs un fait général : comme on l'a déjà, en effet, remarqué (Zunz, Cahen), la nature même du principe actif glandulaire naturel, qui est peut-être différente de celle de l'hormone cristallisée obtenue à la suite des traitements physicochimiques de la glande, nous est totalement inconnue. Il n'en reste pas moins, du point de vue pratique, qu'il est nécessaire de s'efforcer de préparer pour le thérapeute, sinon l'hormone cristallisée, du moins l'extrait purifié à l'action limitée et dissociée d'effets dangereux (hypoglycémiants).

CONCLUSIONS

Ainsi, on peut, par des méthodes appropriées, séparer des extraits à action spécifique et individualisée. Mais l'isolement d'hormones préhypophysaires et leur caractérisation chimique n'ont pu être toujours réalisés, et, seule, l'hormone somatotrope a pu être obtenue à l'état pur chimiquement défini.

Enfin, il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de savoir si les divers principes sont individualisés et spécifiques ou si, au contraire, ils font partie d'un même complexe plus ou moins dissocié, suivant la technique d'extraction. La question de l'individualité des hormones reste entière.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Ce travail comprend une étude critique des faits actuellement acquis sur l'hypophyse antérieure. Il se divise en quatre parties : l'une concerne l'anatomie et l'histologie de la glande ; la seconde est consacrée à son rôle fonctionnel ; la troisième s'applique plus spécialement à l'action des divers extraits opothérapiques ; enfin la dernière a été réservée aux tentatives, souvent infructueuses, d'isolement des principes actifs préhypophysaires.

En voici les conclusions générales.

I. — ANATOMIE ET HISTOLOGIE

1° *Les dissections fines* mettent en évidence les relations étroites entre la préhypophyse et les organes voisins, à savoir, d'une part, les lobes postérieur et intermédiaire, d'autre part, les régions diencéphaliques qui sont les centres nerveux supérieurs de la vie végétative.

2° *L'embryologie* permet de bien individualiser le lobe antérieur des autres parties de l'hypophyse.

3° *La méthode histologique* permet de suivre la multiplicité des voies d'excrétion de la glande ; *l'histologie comparative* conduit à individualiser et à préciser son rôle fonctionnel, et tend à différencier les diverses cellules responsables d'une activité spécifique ou soi-disant telle.

II. — RÔLE FONCTIONNEL

Ce rôle a pû être établi, soit par l'extirpation de la glande, soit par son implantation, soit enfin par des expériences de parabiose entre animaux normaux et castrats.

1° *L'extirpation* de l'hypophyse antérieure produit des troubles spécifiques qui portent sur la croissance, le métabolisme et le système endocrinien.

a) La croissance de l'animal est arrêtée si celui-ci est hypophysectomisé encore jeune.

b) Le métabolisme des glucides est profondément modifié : il y a hypoglycémie (peut-être avec hyperinsulinémie) et hypersensibilité à l'insuline, sauf chez l'animal dépancréaté. L'action sur le métabolisme basal, sur le métabolisme des protides et des lipides est encore confuse. Les effets sur le métabolisme de l'eau, des cations (Na, K, Mg) et des anions (Cl) sont très discutés.

c) L'atrophie des glandes génitales s'observe, ainsi que la régression des caractères sexuels secondaires. La sécrétion lactée est tarie. L'atrophie de la thyroïde et de la cortico-surrénale s'accompagne de tous les troubles d'insuffisance fonctionnelle de ces glandes. L'effet modificateur sur les parathyroïdes et le thymus a été entrevu, mais non démontré.

2° *L'implantation* de la préhypophyse, chez l'animal dépourvu de sécrétion endocrine, fait réapparaître tous les effets physiologiques normaux de la glande.

a) La croissance, la sécrétion lactée, l'activité thyroïdienne et corticosurrénale se rétablissent. Enfin, le métabolisme des glucides redevient normal.

b) On observe une restauration de l'activité des glandes génitales, qui est plus nette chez les animaux hypophysecto-

misés que chez les normaux, une puberté précoce, enfin, parfois, l'avortement des femelles gravides.

3° *Les expériences de parabiose* entre des animaux normaux et des castrats montrent une hyperactivité qui est en faveur de l'hypothèse d'une action frénatrice des glandes sexuelles sur l'hypophyse.

III. — ACTION DES EXTRAITS OPOTHÉRAPIQUES

Cette étude concerne, non seulement les effets proprement dits des extraits, mais aussi leur modification sous diverses influences.

1° *Les extraits de préhypophyse reproduisent chez l'animal hypophysectomisé les effets physiologiques de l'implantation de la glande. Ils sont également actifs chez le normal* et provoquent notamment le gigantisme, le diabète expérimental et la lactation chez la femelle gravide ou l'animal mâle ou femelle soumis à l'administration d'hormone ovarienne. *L'action de tels extraits n'est cependant pas toujours complètement identifiable à celle des implantations.* En effet, le traitement physicochimique de la glande, au cours de la préparation des extraits, peut, soit dissocier divers principes actifs préexistants (principes folliculinostimulant et lutéinisant des extraits gonadotropes), soit les transformer plus ou moins. Des produits naturels (prolan urinaire, sérum de jument gravide) ont également une action très voisine, mais non superposable à celle de la glande.

2° *L'action de ces extraits est diminuée ou accrue par l'administration simultanée soit d'extraits opothérapiques, soit d'ions métalliques, soit enfin de vitamines.*

a) La fraction gonadotrope et la folliculine se montrent antagonistes du principe somatotrope de la préhypophyse.

b) La fraction thyroïdienne est synergique de la fraction somatotrope, la fraction gonatotrope de la corticosurrénale et du principe synergique (prolan); la fraction gonadotrope est potentialisée par les ions Mg et Zn; enfin, les fractions gonadotrope, adrénotrope, somatotrope et thyroïdienne sont synergiques des vitamines B, C et E.

3° *L'administration prolongée* d'extraits hypophysaires amène la disparition de leurs effets sur l'animal dont le sérum devient capable d'inhiber l'action des extraits sur un animal non traité. Cette immunité active et passive, spéciale aux extraits hypophysaires, présente une spécificité d'origine et non d'espèce. Pour expliquer ce phénomène, on a invoqué la formation d'anticorps (antihormones); il resterait à expérimenter avec des produits purs pour décider si ces « antihormones » sont créées par les hormones elles-mêmes ou par les protides qui, parfois, les accompagnent.

IV. — SÉPARATION DES PRINCIPES ACTIFS PRÉHYPHYSAIRES.

1° *L'obtention d'extraits préhypophysaires à action spécifique et individualisée* peut être réalisée par des traitements particuliers :

a) Extraits somatotropes : adsorption sur $(\text{PO}_4)_2 \text{Ca}$ puis élution par NH_3 .

b) Extraits gonadotropes : épuisement à la pyridine.

c) Extrait lactogène : concentration au point isoélectrique d'un soluté acide.

d) Extrait thyroïdienne : précipitation par $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$ des eaux-mères d'un soluté gonadotrope.

e) Extrait adrénotrope : fractionnement des eaux-mères d'un soluté thyroïdienne.

D'autres préparations gonadotropes s'obtiennent, soit à partir de l'urine de femme enceinte (prolan), soit à partir du sérum de jument gravide.

2° *L'obtention des hormones préhypophysaires à l'état chimiquement pur* n'a été réalisée que pour le principe somatotrope (adsorption par le charbon, élusion par l'eau phéniquée, précipitation par l'alcool-éther).

Les principes lactogène, thyrotrope et adrénotrope ne semblent pas encore avoir été isolés réellement à l'état pur.

3° Les propriétés physicochimiques et la nature des principes actifs préhypophysaires sont mal élucidées; leur thermosensibilité et leur destruction enzymatique militent en faveur de leur nature protidique.

4° *Il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de décider si la diversité des effets hypophysaires est due à des principes nettement distincts ou à un produit unique que dissocieraient les techniques d'extraction.*

VU :

Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

VU :

Le Président de thèse,

M. TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- ADDISON W. H. F. — The cell-changes in the hypophysis of the albino rat, after castration. *J. Comp. Neurol*, **28**, 441-61 (1917).
- ADLER L. — Metamorphosestudien an Batrachierlarven. *Z. ges. exp. Med.*, **3**, 39-41 (1914).
- ADLER L. — Metamorphosestudien an Batrachierlarven. I. Extirpation endokriner Drüsen. A. Extirpation der Hypophyse. *Arch. Entw. Mech. Org.*, **39**, 21-45 (1914).
- ALLEN B. M. — Effects of the extirpation of the anterior lobe of the hypophysis of *Rana pipiens*. *Biol. Bull. Wood's Hole.*, **32**, 117-30 (1917).
- ANDERSON R. K. et HOWARD L. — The effect of thyrotropic pituitary hormone on the oxygen consumption of thyroid tissue in vitro. *Amer. J. Physiol.*, **CXIX**, 67-69 (1937).
- ANDERSON A. B. et OASTLER E. G. — Effect of hypophysectomy on blood calcium and phosphorus of rat. *J. Physiol.*, **92**, 124-130 (1938).
- ANSELMINO K.-J., HEROLD L. et HOFFMANN F. — Hypophyse (Préparations du lobe antérieur). Substance adrénotrope *Klin. Woch.*, **48**, 1724 (1934).
- ANSELMINO K.-J. et HOFFMANN F. — Das Fettstowechsel Hormon der Hypophysenvorderlappens. *Klin. Woch.*, **10**, 2-380 (1931).
- ANSELMINO et PENCHARZ. — Über die Technik der Hypophysenextirpation bei verschiedenen Versuchstieren. *Z. ges. Exp. Med.*, **93**, 657-65 (1934).
- ARTUNDO A. — Le métabolisme basal chez les chiens hypophysectomisés. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **106**, 137-89 (1931).
- ARTUNDO A. — Action dynamique spécifique chez les chiens hypophysoprivés. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **106**, 139-40 (1931).
- ASCHEIM S. — Über die Wirkungsart gonadotroper Stoffe auf den Eierstock. *Arch. Gynäk.*, **155**, 44-46 (1933).
- ASCHNER B. — Ueber die Funktion der Hypophyse, *Pflug. Arch.*, **146**, 1-146 (1912).
- ASCOLI G. et LEGNANI T. — Die Folgen der Extirpation der Hypophyse. *Münch. Med. Woch.*, **1**, 518-21 (1912).
- ATWELL W. J. — Functional relation of the hypophysis and the brain. *Endocrinol.*, **16**, 242-50 (1932).

- ATWELL W. J. — On experimental analysis of certain pituitary-adrenalgoad relationships. *Endocrinol.*, **16**, 639-46 (1932).
- ATWELL W. J. — Effects of administration of cortical adrenal extract to the hypophysectomised anuran. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **29**, 621-23 (1932).
- ATWELL W. J. — Characteristics of the Golgi apparatus in the different types of cells of the anterior hypophysis. *Anat. Rec.* **55**, 11-21 (1932).
- ATWELL W. J. — Effects of administration adrenotropic extract to hypophysectomized and thyroidectomized tadpoles. *Am. J. Physiol.* **CXVIII**, 452-456 (1937).
- BATES et RIDDLE O. — Préparation de la prolactine. *Journ. Pharm. exp. Ther.*, **55**, 367-71 (1935).
- BATES, RIDDLE et LAHR. — An assay of three hormones present in anterior pituitaries of seven types of cattle classified for age, sex and stage of reproduction. *Am. J. Phys.* **113**, 259-64 (1935).
- BEATO. — Über die Pars intermedia der Hypophyse bei den Hans-tieren. *Endokrin.*, **15**, 145-52 (1935).
- BERBLINGER W. — Über experimentell hervorgerufene Hypophysis-veränderungen. *Verh. dtsh. Path. Ges.*, **17**, 184-93 (1914).
- BERGMANN. — Die Wirkung von Pregnyl bei schwangeren Ratten. *Acta brev. neerl.* **4**, 21-22 (1934).
- BERGMANN F. — Hypophyselose, schwangere Ratten. *Acta Brev. neerl.* **4**, 81-82 (1934).
- BERNARD A. T. — Concentration d'extraits gonadotropes et de prolans urinaires par ultra-filtration. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 644-45 (1938).
- BIASOTTI A. — Thyroïde et action diurétique de l'extrait antéhypophysaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **115**, 329-30 (1934).
- BIASOTTI A. — Tolérance au glucose chez les chiens recevant des injections d'extrait antéhypophysaire. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **116**, 455-56 (1934).
- BIASOTTI A. — Utilisation du glucose par les chiens sans hypophyse et sans pancréas. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **116**, 898-900 (1934).
- BIASOTTI A. — Insuffisance hypophysaire et tolérance au glucose. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **117**, 54-56 (1934).
- BIASOTTI et HOUSSAY B. A. — Phlorhizin diabetes in fasting or fed hypophysectomized dogs. *J. Phys.* **77**, 81-91 (1932).
- BIEDL A. — Über das Hormon der Hypophysenvorderlappens. *Endokrinol.*, **2**, 241-48 (1928).

- BISCHOFF F. et LONG L. — Etude chimique sur le prolane obtenu à partir d'urine de femmes enceintes, *J. Biol. Chim.* **CXVI**, 1, 285-290. Nov. 1936.
- BISCHOFF F. — Factors influencing the augmentation effect produced by zinc or copper when mixed with gonadotropic extracts. *Am. J. Physiol.*, **121**, 765-770 (1938).
- BRAIER B. — Elimination azotée après un repas de viande chez les chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **108**, 128-30 (1931).
- BRAIER B. — Influence de l'adrénaline sur le métabolisme azoté et la glycémie des chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **108**, 491-93 (1931).
- BRAIER B. — Le rapport carbone-azote dans l'avitaminose B des chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **108**, 507-8 (1931).
- BRAIER B. — Minimum protéique dans l'insuffisance hypophysaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **108**, 508-10 (1931).
- BRAIER B. — Hypophyse et excrétion azotée du crapaud. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **114** 80-82 (1933).
- BRAIER B. — Métabolisme purique du chien hypophysoprive. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **114**, 1209-12 (1933).
- BRANDT R. et GOLDHAMMER. — Constitution of gonadotropic hormone and formation of antihormones. *Klin. Woch.*, **17**, 236-37 (1938).
- BRINDEAU, HINGLAIS H. et HINGLAIS M. — Essai de fractionnement des prolans par voie chimique. Action de l'aldéhyde formique. *Journ. Pharm. et Chim.*, T. XXV, n° 4, p. 187 (1937).
- BROUHA L. et DESCLIN L. — Recherches sur le déterminisme des réactions hypophysaires au cours de la pseudogestation chez le cobaye. *Am. Physiol. Paris*, **7**, 185-91 (1931).
- BUGBEE E. P., SIMOND A. E. et GRIMES H. M. — Anterior pituitary hormones. *Endocrinol.*, **15**, 41-54 (1931).
- BURN J. H. et LING H. W. — Effect of insulin on Ketonuria. *J. Physiol.* **65**, 199-203 (1928).
- BURNS R. K. et BUYSE A. — Effects of hypophysectomy on the reproductive system of salamanders. *Anat. Rec.*, **51**, 333-59 (1932).
- CAHEN R. — Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'extrait testiculaire. *Bull. Sc. Pharmacol.* **T XLIII**, 8, Mai 1936.
- CAHEN R. et P. ARDOINT. — Détermination de l'activité gonadotrope de l'extrait préhypophysaire. *C. R. Soc. Biol.* **123**, p. 547 (1936).

- CAHEN R. et PELLETIER J. — Etalonnage biologique des extraits préhypophysaires. *Journ. Pharm. Chim.* **25**, p. 179 (1937).
- CAHEN R. — Principaux constituants actifs et méthodes de titrage biologique de l'hypophyse antérieure. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*. (A l'impression).
- CARRIÈRE G., MOREL J. et GINESTE J. — Influence de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse sur la morphologie du thymus chez le rat thyroéoprive. *C. R. Soc. Biol.*, **23**, 1151 (1938).
- CAVANAUGH C. J. et GAUNT. — Effect of pituitary substances on adrenalectomised rats. *Proc. soc. exp. Biol. Med.* **37**, 226-228 (1937).
- CHOAY et DESOILLE-MERLHES. — Effets gonadotropes de la poudre de lobe antérieur d'hypophyse insérée sous la peau. *C. R. Soc. Biol.*, **T CXXIV**, N° 13, p. 1286 (1937).
- CHOLSDMZ. — Growths hormones and development of plants. *Nature*, **138**, 586 (1936).
- CLARK, LÉONARD et BUMP. — La lumière et le cycle sexuel des oiseaux sauvages. *Science* **L XXXV**, 339 (1937).
- COLLIN R. — L'innervation de la glande pituitaire (Anatomie et physiologie). Hermann et Cie, éd., Paris, 1937.
- COLLIP, SELYE et THOMSON. — Preparation of a purified and highly potent extract of growth hormone of anterior pituitary lobe. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **30**, 544-46 (1933).
- COLLIP, SELYE et THOMSON. — Further observations on the effect of hypophysectomy on lactation. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **30**, 913 (1933).
- COLLIP, SELYE et THOMSON. — Gonad-stimulating hormones in hypophysectomised animals. *Nature*, **131**, 56 (1933).
- COLLIP, SELYE et THOMSON. — Beitrage zur Kenntnis der Physiologie des Gehirnanhangs. *Virchow's Arch. path. Anat.*, **290**, 23-46 (1933).
- COMTE. — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. *Beit. path. Anat.* **23**, 90-110 (1898).
- CORNER G. W. — The hormonal control of lactation. I. Non-effect of the corpus luteum. II. Positive action of extract of the hypophysis. *Am. J. Physiol.* **95**, 43-55 (1930).
- COWLEY. — The hypoglycemic action of the hypophysectomized dog's blood. *J. Pharmacol exp. Ther.*, **43**, 287-93 (1931).
- CRAINICEANO, COPELMAU, LOUIS-BANU E. et SARBON. — L'action de l'hormone gonadotrope sur la corticosurrénale. *C. R. Soc. Biol.* **T CXXV**, n° 16, p. 227 (1937).

- D'AMOUR M. C. et KELLER A. D. — Blood sugar studies following hypophysectomy and experimental lesions of hypothalamus. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **30**, 1175-77 (1933).
- DEANESLY, R. FEE et PARKES. — I. Studies on ovulation. II. The effects of hypophysectomy on the formation of the corpus luteum. *J. Physiol.*, **70**, 38-44 (1930).
- DEL CASTILLO E. B et NOVELLI A. — Synergie et antagonisme des effets de l'hypophyse de poissons, batraciens et oiseaux sur les effets gonadotropes des extraits urinaires. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, **13**, 448-454 (1937).
- DESCLIN L. — A propos du déterminisme des modifications gravidique de l'hypophyse chez le cobaye, *C. R. Soc. Biol. Paris*, **110**, 608-10 (1932).
- DIEDOSZ G. — Influence des vitamines A et C sur l'aspect histologique des glandes endocrines, *C. R. Soc. Biol.* **CXX**, 557-559 (1935).
- DINGEMANSE E. et FREUD J. — Purified growth hormone from beef anterior pituitary. II. Dialysable growth hormone. *Acta Brev. Neerl.* **V**, 7/8, 109 (1935).
- DINGEMANSE E. — Physical and chemical characteristics of purified growth hormone from beef anterior pituitary. *Kongressbericht II der XVI Internationalen Physiologen Kongresses* 320. Zurich, 14-19 August 1938.
- DUBOWIK. — Über die funktionelle Wechselbeziehungen Zwischen dem Hypophysenvorderlappen und der Eierstöcken. *Pflug. Arch.*, **235**, 412-15 (1935).
- ELMER A. W., GRERDOZ B. et SCHEPS M. — Action stimulante de l'hypophyse sur la cortico et la médullo-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 1082-85 (1937).
- EMERY F.-E. et W. J. ATWELL. — Hypertrophy of the adrenal glands following administration of pituitary extract. *Anat. Rec.* **58**, 17-24 (1933).
- ENGEL P. — Zirbeldrüse und hypophysäres Wachstum. *Klin. Woch.*, **13**, 1248-49 (1934).
- ERDHEIM J. et E. STUMME : Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. *Beitr. path. Anat.*, **46**, 1-132 (1909).
- EVANS H. M., GUSTUS E. L. et SIMPSON M.-E. — Concentration of the gonadotropic hormone in pregnant mare's serum. *J. exp. Med.* **58**, 569-74 (1933).
- EVANS H. M. et LONG J. A. — The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth maturity, and oestrous cycles of the rat. *Anat. Rec.*, **21**, 62-63 (1921).

- EVANS H. M. et LONG J. A. — Characteristic effects upon growth, oestrus, and ovulation induced by the intraperitoneal administration of fresh anterior hypophyseal substance. *Anat. Rec.*, **23**, 19 (1922).
- EVANS H. M., MEYER K. et SIMPSON M. E. — The growth and gonad-stimulating hormones of the anterior hypophysis. In collaboration with Alexander J. Szarka, Richard I. Pencharz, Robert E. Cornish et Frederick L. Reichert. Berkeley (1933).
- EVANS H. M. et SIMPSON M. E. — Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. *J. Amer. Med. Ass.*, **91**, 1337-38 (1928).
- EVANS et SIMPSON. — Reduction of the thymus by gonadotropic hormone, *Anat. Rec.* **60** 423-36 (1934).
- EULER H. V. et ZONDEK B. — Stabilität des Prolans. Ein Hinweis auf seine enzymatische Natur. *Skand. Arch. Physiol.* **68**, 232-44 (1934).
- FEE A. R. et PARKES. — Studies on ovulation. I. The relation of the anterior pituitary body to ovulation in the rabbit. *J. Physiol.* **67**, 383-88 (1929).
- FELLINGER et HOCHSTADT. — Action antithyroïdienne de la vitamine A. *Wiener Klin. Woch.*, **XLIX**, 44, 1339-1340.
- FEVOLD H. L. et HISAW F. L. — Interactions of gonad stimulating hormones in ovarian development. *Am. J. Physiol.* **109**, 655-65 (1934).
- FICHERA. — Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. *Arch. ital. Biol.*, **43**, 405-26 (1905).
- FRIEDGOOD. — Cortico-adrenal and neural effects on gonadotropic activity of the pituitary. *Science*, **L XXXVI**, 84 (1937).
- FRIEDGOOD et McLEAN. — The effect of an anterior hypophyseal extract upon the serum calcium and phosphorus. *Am. J. Physiol.* **CXVIII**, 588-593 (1937).
- FUKUSHIMA. — On the influence of the pituitary extract upon the fatty substances in the blood. *Jap. J. med. Sci Trans. IV. Pharmacol.* **5**, 65-66 (1931).
- FUJIMOTO Y. — Über den Einfluss der Hypophysenverletzung auf den Wasser sowie Kochsalzstoffwechsel. *Fol. Pharmacol. Jap.* **15**, 1-9 (1932).
- FUJIMOTO Y. — Über den Einfluss der Hypophysenverletzung auf den Blutzuckerspiegel. *Fol. Pharmacol. Jap.* **15**, 10-18 (1932).
- FUMIKO, HURAMAYA, GURCHOT C. et GUTTENTAG. — *Proc. Journ. Pharm. exp. Ther.*, **60**, 113 (1937).

- FURUYA M. — Effect of sympathetic denervation of the thyroid on the action of thyrotropic anterior pituitary hormone. *Folia Endocrin. Japon*, **12**, 95-96 (1937).
- GAYET R. — Sur la séparation et la spécificité d'action des substances dites « hormones hypophysaires ». *Rev. prat. biol. appl.* **289**, octobre 1936.
- GENTILI A. — Sulla attività secretiva della peripofisi in gravidanza. *Sperimentale* **74**, 286-91 (1920).
- GERSCHMANN R. — Calcium et phosphore du plasma sanguin des chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **108**, 494-95 (1931).
- GERSCHMANN R. — L'élimination des phosphates et des phénols dans le jeûne absolu ou protéique, chez les chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **108**, 501-3 (1931).
- GIEDOSZ B. — Effect of gonadotropic hormone in experimental avitaminosis-C ; *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1036-37 (1937).
- GIROUD, LEBLOND et RATSIMANANGA. — L'acide ascorbique ou vitamine C dans les différentes parties de l'hypophyse, *C. R. Soc. Biol. Paris*, **118**, 1311-12 (1935).
- GIUSTI et HOUSSAY. — Altérations cutanées et génitales par lésions de l'hypophyse ou du cerveau chez le crapaud. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **89**, 739-40 (1923).
- GIUSTI et HOUSSAY. — Modifications cutanées et génitales produites chez le crapaud par l'extirpation de l'hypophyse ou par lésion du cerveau. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **91**, 313-17 (1924).
- GLANDULAR PHYSIOLOGY AND THERAPY. — American medical association 535 North Dearborn Street Chicago, 1935.
- GLEYS. — Les sécrétions internes. Principes physiologiques. Bailière, Paris, 1914.
- GROSS et GREGORY. — Glutathione concentration of livers and muscles of rats following injections of hypophyseal growth hormone. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **32**, 681-83 (1935).
- GRACOMINI. — Frog anterior pituitary does not produce œstrus in young rat. *Rend. Acad. Lincei*, **26**, 112-115 (1937).
- GREENWOOD A. W. — The growth rate in hypophysectomised salamander larvae. *Brit. J. exp. Biol.* **2**, 75-78 (1924).
- GREEP. — Separation of a thyrotropic from the gonadotropic substances of the pituitary. *Am. J. Physiol.* **110**, 692-99 (1935).
- GUSTUS, MEYER et WOODS. — Preparation of gonadotropic hormone from pregnant mares serum. *Biol. chem.* **114**, 59 (1936).
- GUTMAN C. et DALSACE J. — Recherches sur la fixation de l'hormone gonadotrope dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **118**, 973-74 (1935).

- GUYENOT, PONSE, FEHR et MOSZKOWSKA. — Action des extraits préhypophysaires alcalins sur la femelle immature du cobaye. C. R. Soc. Biol. Paris, **110**, 19-21 (1932).
- GUYENOT, PONSE, VALLETTE et BRON-STANLET. — Essais de purification des extraits préhypophysaires alcalins. C. R. Soc. Biol. Paris, **110**, 359-62 (1932).
- GUYENOT, PONSE et WIETRZYKOWSKA. — Lutéinisation de l'ovaire et masculinisation chez le cobaye. C. R. Ac. Sc. Paris, **194**, 1051-53 (1932).
- HATERIUS et CHARIPPER. — Experimental studies of the anterior pituitary. II. The occurrence of pregnancy cells in mice following continuous anterior lobe administration. Anat. Rec. **51**, 85-101 (1931).
- HAZARD R. — Biochimie et pharmacodynamie des hormones hypophysaires. Les régulations hormonales en biologie, en clinique et en thérapeutique. Rapports présentés aux journées médicales de Paris 1937.
- HEINEMANN. — Action of thyrotropic pituitary hormone on guinea-pigs and rats. Endocrinol. **19**, 1-9 (1937).
- HEWITT L. F. — Hormones of the anterior pituitary lobe. Bioch. J., **23**, 718-25 (1929).
- HILL, CORKILL et PARKES. — Hypophysectomy of birds. II. General effects of hypophysectomy of fowls. Proc. Roy. Soc. B., **116**, 208-20 (1934).
- HILL M. et PARKES. — The relation between the anterior pituitary body and the gonads. IV. Induction of ovulation during pregnancy and its effects on the foetuses. Proc. Roy. Soc. B. **110**, 180-86 (1932).
- HILL et PARKES. — Studies on the hypophysectomized ferret. Proc. Roy. Soc. B, **112**, 146-52 (1932).
- HILL et PARKES. — Studies on the hypophysectomized ferret. IV. Comparison of the reproductive organs during anoestrus and after hypophysectomy. Proc. Roy. Soc. B, **113**, 530-36 (1933).
- HILL et PARKES. — Studies on the hypophysectomized ferret. IV. Effect of hypophysectomy on the response of the female ferret to additional illumination during anoestrus. Proc. Roy. Soc. B., **113**, 537-40 (1933).
- HILL et PARKES. — Studies on the hypophysectomized ferret. VI. Comparison of the response to oestrin of anoestrous ovariectomized and hypophysectomized ferrets. Proc. Roy. Soc. B, **113**, 541-44 (1933).
- HILL et PARKES. — Hypophysectomy of birds. I. Technique with a note on results. Proc. Soc. B, **115**, 402-9 (1934).

- HOFFMANN. — The gonadotropic action of adrenal cortex extracts. *Klin. Woch.*, **16** 79 (1937).
- HOGBEN, CHARLES et SLOME. — Studies on the pituitary VII. The relation of the pituitary gland to calcium metabolism and ovarian function in *Xenopus*. *J. exp. Biol.*, **8**, 345-54 (1931).
- HOLT H., ROBERT W., KEETON et BIRGIT VENNESLAND. — The effect of gonadectomy on body structure and body weight in albino rats. *Amer. J. Phys.*, **CXIV**, 515-525 (1936).
- Hormones sexuelles. Conférences du Collège de France, C. R. publiés par L. Brouha. Hermann, éditeurs, Paris, 1938.
- HORSLEY. — Abstracts of the Brown lectures, delivered at the University of London. *Lancet*, **1**, 3-5 (1886).
- HOUSSAY B. A. — Hypophyse et thyroïde. Réaction de la thyroïde du rat en parabiose ou injecté avec l'extrait antéhypophysaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **111**-459-61 (1932).
- HOUSSAY B. A., BIASOTTI A. et MAZZOCCO P. — Le poids des surrénales des chiens hypophysoprives ou à tuber lésé. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **114**, 714-16 (1933).
- HOUSSAY et GIUSTI. — Les fonctions de l'hypophyse et de la région infundibulo-tubérienne chez le crapaud *Bufo arenarum*. *C. R. Soc. Biol.*, **104**, 1205-8 (1930).
- HOUSSAY et GIUSTI. — Fonctions sexuelles, hypophyse et hypothalamus chez le crapaud. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **104**, 1030-31 (1930).
- HOUSSAY et HUG. — La diurèse normale et provoquée des chiens sans hypophyse. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **85**, 315-17 (1921).
- HOUSSAY et HUG. — Action de l'hypophyse sur la croissance. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **85**, 1215-18 (1921).
- HOUSSAY, HUG et MALAMUD. — Hypophyse et métabolisme hydrocarboné. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **86**, 1115-16 (1922).
- HOUSSAY et LASCANO-GONZALEZ. — Le thymus des chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **117**, 463-64 (1934).
- HOUSSAY et MAZZOCCO. — Composition de l'urine et du sang des chiens privés d'hypophyse. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **86**, 409-10 (1922).
- HOUSSAY et MAZZOCCO. — L'adrénaline de la surrénale des chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **114**, 722-23 (1933).
- HOUSSAY, MAZZOCCO et BIASOTTI. — Hypophyse et thyroïde. Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur l'iode thyroïdien. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, **111**, 82-83 (1932).
- HOUSSAY et SAMMARTINO. — Modifications histologiques de la surrénale chez les chiens hypophysoprives ou à tuber lésé. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **114**, 717-21 (1933).

- HOUSSAY et SAMMARTINO. — Les parathyroïdes dans l'insuffisance hypophysaire et pancréatique. C. R. Soc. Biol. Paris, **114**, 729-32 (1933).
- HUGO W., NILSON L. S., PALMER et CORNELIA KENNEDY. — Physiological effects of pituitary growth hormone growth and efficiency of food utilization. Am. J. Phys., **111**, 341-51 (1935).
- ICHIJØ T. — Influence of extracts of various endocrine organs on carbohydrate intermediate metabolism of normal and hypophysectomized dogs. Jap. J. Med. Sci. Trans IV Pharmacol, **8**, 85-87 (1934).
- JEFFERS. — Cytology of the mammary gland of the albino rat. II. Experimentally induced conditions. Am. J. Anat., **56**, 279-303 (1935).
- JUNCKMANN et SCHOELLER. — Über das thyreotrope Hormon der Hypophysenvorderlappens. Klin. Woch., **11**, 1176-77 (1932).
- KAPRAN S. — Über die Wirkung der Hypophysektomie auf die Thymusinvololution. Mitt. Z. med. Ciklu, **2**, 501-17 (1932).
- KEPINOV. — Synergie de l'adrénaline et de l'hormone hypophysaire. Rôle de l'hormone hypophysaire dans le mécanisme de l'action glycogénétique de l'adrénaline. C. R. Ac. Sc., **204**, p. 1218 (1937).
- KLEIN. — Über den Einfluss von Schwangerenharn und Prolan auf die Meerschweinehenthymus. Klin. Woch., **15**, 371-5 (1936).
- KLUG. — Die Hypophyse und der Zuckerhaushalt des Körpers. Dtsch. Z. Chir., **212**, 5-12 (1928).
- KOBAYASHI K. — On the effect of extracts of some endocrine organs on carbohydrate metabolism of normal and hypophysectomized dogs. Jap. J. med. Sci. Trans. IV. Pharmacol, **5**, 56-58 (1931).
- KOLDE. — Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. gynäkol., **98**, 505-24 (1912).
- KON J. — Hypophysenstudien. I. Seltene Tumoren der Hypophysengend (Teratom, Peritheliom, telangiektatisches Sarkom). II. Über das Verhalten der Hypophyse nach Kastration. Beitr. Path. Anat. **44**, 233-73 (1908).
- KONGRESSBERICHT II DES XVI. Internationalen physiologen-Kongresses 14-19 August 1938 (Zurich) (Schweiz). Demonstrationen und vorträge (Herausgegeben, von der Freien vereinigung Schweiz Physiologen).
- KOSTER et GEESINK. — Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. Pflug. Arch., **222**, 293-327 (1929).
- KOSTER. — Experimentelle untersuchungen der Hypophysenfunktion beim Hunde. Zweiter (letzter) Teil. Pflug. Arch., **224**, 212-16 (1930).

- KRICHESKZ. — A thyreotropic hormon from pituitary extracts. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. ; **31**, 600-601 (1934).
- LATYSZEWSKI. — Action de l'hormone adrénotrope. C. R. Soc. Biol., **126**, 468-470 (1937).
- LEONARD S. L. — Differential effect of prolan in decreasing the potency of the hypophysis in normal and castrate rats. Anat. Rec. **57**, 45-51 (1933).
- LOEB, ANDERSON, SAXTON, HAYWARD et KIPPEN. — Experimental dissociation of the effects of anterior pituitary of various species on thyroid and ovary. Science **LXXXII**, 334 (1935).
- LOEB et FRIEDMANN. — Long continued injections of acid extract of anterior pituitary on thyroid gland and sex organs. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.; **29**, 172-74 (1931).
- LOESER. — Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenpulver auf das Ovarium. Arch. exp. Path. Pharmak., **148**, 377-80 (1930).
- LOESER. — Pharmakologische Methode zur Wertbestimmung der Hypophysen-Vorderlappenwirkung. Arch. exp. Path. Pharmak., **159**, 657-70 (1931).
- LOESER. — Pituitary, Thyreotropic substance. Arch. exp. Path. Pharm., **166**-693 (1932).
- LOESER. — Die schilddrüsenwirksame Substanz des Hypophysenvorderlappens. I. Mitt. Arch. exp. Path. Pharmak., **176**, 697-728 (1934).
- LOESER. — Die schilddrüsenwirksame Substanz des Hypophysenvorderlappens. II. Mitt. Wechselbeziehungen zwischen der schilddrüsenwirksamen Substanz des Hypophysenvorderlappens und anderen innersekretorischen Organen. Arch. exp. Path. Pharm., **176**, 729-39 (1934).
- LOESER et TRIKOJUS. — Der Einfluss des thyreotropen hormons der Hypophyse auf den C vitaminingehalt der Nebennieren und der leber von Neerschweinchen. Arch. exp. Path. Pharm., **CLXXXV**, 227-34 (1937).
- LUCKE, HEYDEMANN et HECHLER. — Die Blutzuckerregulation bei isolierter Schädigung des Hypophysenvorderlappens. Z. ges. exp. Med., **87**, 103-11 (1933).
- LUCKE, HEYDEMANN et HECHLER. — Experimentelle Untersuchungen über ein spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel eingestelltes, dem Insulin entgegengerichtetes Hormon des Hypophysenvorderlappens. Z. ges. exp. Biol. Med., **88**, 65-77 (1933).
- LYONS et CATCHPOLE. — Availability of the rabbit for assay of the hypophyseal lactogenic hormone. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., **31**, 305-9 (1933).

- MACCHIARULO et AMELOTTI. — Rilievi istologici in caire ipofisiectomizzate con speciali accemi agli organi genitali. *Fol. Gynaecol.* (Genova), **31**, 5-30 (1934).
- McPHAIL. — Capacity of the uterus of the rabbit to respond to prolonged luteal activity *J. Physiol.*, **79**, 118-20 (1933).
- McPHAIL. — Induction of ovulation in the unmated oestrous ferret, *J. Physiol.* **80**, 78-81 (1933).
- McPHAIL. — The effect on the reproductive organs on the rat of prolonged treatment with ovary-stimulating substances. *J. Physiol.* **80**, 105-12 (1933).
- McPHAIL. — Studies on the hypophysectomized ferret. VII. Inhibition of ovulation in the mated oestrous ferret. *Proc. Roy. soc. biol.* **114**, 124-28 (1933).
- McPHAIL. — Studies on the hypophysectomized ferret. VIII. Effects of administration of anterior lobe extract, prolactin and the two combined. *Proc. Roy. Soc. biol.*, **114**, 128-35 (1933).
- McPHAIL. — Studies on the hypophysectomized ferret. IX. The effect of hypophysetomy on pregnancy and lactation. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, **117**, 34-45 (1935).
- McPHAIL. — Hypophysetomy of the cat. *Proc. Roy. Soc. Biol.* **117**, 45-63 (1935).
- McPHAIL et PARKES. — The adaptation of parapharyngeal hypophysetomy of the guinea-pig and hedgehog. *Proc. Roy. soc. Biol.*, **114**, 10-20 (1933).
- MARENZI et GERSCHMANN. — L'hypophyse et les substances minérales du sang, *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 488-89 (1935).
- MARSHALL. — The gonadotropic hormones (rho-factors). II. Selective filtration experiment. *Quart. J. exp. Physiol.*, **21**, 315-18 (1932).
- MARSHALL. — The gonadotropic hormones (rho-factors). III. Further purification and properties of the active principles. *Bioch. J.*, **26**, 1358-64 (1932).
- MARSHALL. — Further purification of gonadotropic hormone (rho-factors). *Nature* **129**, 170 (1932).
- MARTINS. — Technique de l'hypophysectomie chez les oiseaux. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **114**, 837-39 (1933).
- MAXWELL et BISCHOFF. — Chemical studies on the pituitary gonadotropic hormone. *J. Biol. Chem.*, **XII** ; 1 ; 215-221 (1935).
- MAY. R. M. — Fonctions sexuelles normales chez le rat hypophysectomisé après la greffe d'embryon d'hypophyse. *Ann. Phys. Physicol.*, **13**, 901-904 (1937).
- MAZZOCCO. — Eléments inorganiques du plasma chez des chiens privés d'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, **97**, 594-95 (1927).

- MENDIVE et DELOFEU. — L'acide ascorbique dans les glandes à sécrétion interne. Isolement à partir de l'hypophyse. Ztschr. f. Phys. Chem. **CCXXXVI**, 208-211 (1935).
- MITCHELL. — Experimental studies of the bird hypophysis. I. Effects of hypophysectomy in the brown Leghorn fowl. Physiol. Zool. **2**, 411-37 (1929).
- MOCHIZUKI. — Influence of thyreotropic anterior pituitary hormone on the acetonitrile reaction in mice. Folia endocr. Japon ; **13**, 19-24 (1937).
- MOON. — Inhibition of somatic growth in castrate rats with pituitary extracts. Proc. Soc. exp. Biol. Med., **37**, 34-36 (1937).
- MOON. — Effect of adrenocorticotropie hormone on the sexual development of spayed rats. Proc. Soc. exp. Biol. Med., **37**, 36-37 (1937).
- NELSON. — Le lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat privé de vitamine E. Anat. Record. **LVI**, 241-52 (1933).
- NELSON. — Concerning the anterior pituitary-gonadal interrelations. Endocrin. **19**, 187-98 (1935).
- NESPOR. — Effect of gonadotropic hormone of pregnancy urine on vitamine C content of guinea-pig gonads. Klin. Woch., **16**, 567-68 (1937).
- NITZESCU et GONTZEA. — Hormone somatotrope et créaturie. C. R. Soc. Biol., T. **CXXV** n° 16, p. 291 (1937).
- OUDET. — Propriétés antithyréostimulantes du sérum d'animaux traités par la thyréostimuline préhypophysaire. C. R. Soc. Biol., **CXXIII**, 1177-1179 (1936).
- ORIAS. — Influence of hypophysectomy on the pancreatic diabetes of dogfish. Biol. Bull. Wood's Hole, **63**, 477-83 (1932).
- DE PASCAL. — Action de l'extrait alcalin du lobe antérieur d'hypophyse sur la croissance des plantes et leur germination. C. R. Soc. Biol., **119**, p. 1127 (1935).
- PAULESCO. — Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau : l'hypophysectomie et ses effets. J. Phys. Path. **9**, 441-56 (1907).
- PENCHARZ et LONG. — Hypophysectomy in the pregnant rat. Amer. J. Anat., **53**, 117-39 (1933).
- PERLA. — Hemorrhagic changes in suprarenal cortex of adult rats following pituitarectomy. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., **32**, 655-38 (1935).
- PERLA. — Effect of suprarenal cortical hormone on the natural resistance of pituitarectomized rats. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., **32**, 797-800 (1935).

- PERLA et SANDBERG. — The effect of complete and partial hypophysectomy in adult albino rats on nitrogen, calcium, and phosphorus metabolism. *Endocrinology*, **20**, 481-8 (1936).
- PICCONE. — Lostato della ipofisi nell'allattamento. *Fol. Gynaecol. (Genova)*, **30**, 695-711 (1933).
- PICKAT. — Über die beziehungen der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel, *Mediko Biol. Zurnal*, **3**, 40-62 (1927).
- POLICARD A. — Précis d'histologie physiologique. G. Doin et Cie, Paris, 1934.
- POLONOVSKI M. — Exposés annuels de Biochimie médicale, p. 137-157. Masson et Cie. Ed. Paris, 1939.
- RASMUSSEN. — The weight of the principal components of the normal hypophysis cerebri of the adult human female. *Am. J. Anat.*, **55**, 253-75 (1934).
- Les régulations hormonales en biologie, en clinique et en thérapeutique. Rapports présentés aux journées médicales internationales de Paris 1937. — J. B. Baillière, 19, rue Hautefeuille, Paris.
- REISS, BAHUT, OSTREICHER et TRONSON. — Action morphogénique et standardisation biologique du principe actif corticotrope. *Endokr.* **XVIII**, 1 (1936).
- REISS, DRUCKEY et HOCHWALD. — Über energetische Grundlagen endokriner Wirkungen. III. Der einfluss der Hypophysektomie auf den Hodenstoffwechsel. *Endoc.* **12**, 243-50 (1933).
- REISS et GOTHE. — I. Reticulo-endothélial system and adrenotropic hormone. *Endokrinol.*, **19**, 148-151 (1937).
- REISS et HAUROWITZ. — Zur Chemie des Hypophysenvorderlappensexual hormons. *Z. ges. exp. Med.*, **68**, 371-78 (1929).
- REISS, SCHWARZ et FLEISCHMANN. — Contribution aux relations entre l'hormone de croissance du lobe antérieur de l'hypophyse et les échanges de protéines. *Journ. Phys. Path.*, **35**, 821 (1937).
- RICHTER et WISLOCKI. — Anatomical and behavior changes produced in the rat by complet and partial extirpation of the pituitary gland. *Amer. J. Phys.* **95**, 481-92 (1930).
- RIDDLE, BATES et DYKSHORN. — The preparation, identification and assay of prolactin — a hormone of the anterior pituitary. *Am. J. Physiol.*, **105**, 191-216 (1933).
- RIDDLE et DOTTI. — Action of parathyroid Hormone in normal and hypophysectomised pigeons. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **32**, 507-9 (1934).
- RIHL, OESTREICHER et REISS. — Comparison of the action of thyroxine and thyrotropic pituitary substance on heart rate. *Endocrinol.*, **18**, 88-92 (1936).

- ROBSON J. M. — Pregnancy changes in the rabbit's uterus and their relation to endocrine activity. II. The action of gonadotropic preparations of the pituitary and of pregnancy urine. *Quart. J. exp. Physiol.*, **22**, 7-23 (1932).
- ROBSON. — The pituitary and the reactivity of the uterine muscle. *J. Physiol.*, **75**, 5-6 (1932).
- RÖSSLE. — Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration : *Virchows Arch. path. Anat.*, **216**, 248-64 (1914).
- ROUSSY G. et MOSINGER. — Le jeu de neurorégulation de l'hypophyse *C. R. Soc. Biol. T. : CXIX*, P, 931 (1935).
- ROWLANDS et PARKES. — Quantitative study of the thyrotropic activity of anterior pituitary extract. *Bioch. J.*, **28**, 1829-43 (1934).
- RUBINSTEIN. — The effect of the growth hormone upon the brain and brain weight-body weight relations. *J. Compt. Neurol.* **64** 469-96 (1936).
- RUZICKA. — Rapport général sur les hormones. Extrait des rapports du sixième conseil de chimie Solvay, **25**, 9 octobre 1937.
- SACHS et McDONALD. — Blood sugar studies in experimental pituitary and hypothalamic lesions. *Arch. Neurol. Psych. Chicago*, **13**, 335-68 (1925).
- SAINTON, SIMONNET et BROUHA. — *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*. Masson et Cie, Paris, 1937.
- SCHAEFFER W. H. — Hypophysectomy and thyroidectomy of snakes. *Proc. Soc. exp. biol. N. Y.*, **30**, 1363-65 (1933).
- SELYE H., COLLIP et THOMSON D. L. — On the effects of the anterior pituitary-like hormon on the ovary of the hypophysectomized rat. *Endocrinology*; **17**, 494-500 (1933).
- SELYE, COLLIP et THOMSON. — Anterior pituitary and lactation. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **30**, 588-89 (1933).
- SELYE, COLLIP et THOMSON. — Effects of hypophysectomy upon pregnancy and lactation. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **30**, 589-90 (1933).
- SELYE, COLLIP et THOMSON. — Further studies on production of thecal luteinization by means of A. P. L. ; *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **30**, 780-83 (1933).
- SELYE, COLLIP et THOMSON. — Effect of hypophysectomy upon pregnancy-lactation in mice. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **31**, 82-83 (1933).
- SELYE, COLLIP et THOMSON. — Effects of anterior pituitary-like hormone on the ovary of the hypophysectomized mouse. *Proc. Soc. Biol., N. Y.*, **31**, 264-65 (1933).

- SHAPIRO B. G. et SHAPIRO H. A. — Histological changes in the ovaries and ovarian blood vessels of *Xenopus laevis* associated with hypophysectomy, captivity and the normal reproductive cycle; *J. exp. Biol.*, **11**, 73-80 (1934).
- SHAPIRO H. A. et ZWARENSTEIN H. — Changements de métabolisme liés à l'activité endocrine et au cycle reproducteur chez *XE. I. V.* Effet des injections d'extraits ovariens et hypophysaires sur le Ca du sérum chez les crapauds normaux, ovariectomisés et hypophysectomisés. *J. off. exp. Biol.*, **XI**, 267-272 (1934).
- SHUMACKER H. B. et FIROR W. M. — The interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophysis. *Endocrinology*, **18**, 676-92 (1934).
- SINHA N. — Reactivity of the thyroid of rabbit to thyreotropic hormone of the anterior pituitary. *Quart. Journ. exp. Physiol.*, **26**, 331-337 (1937).
- SMITH P. E. — The effect of hypophysectomy in the early embryo upon the growth and development of the frog. *Anat. Rec.*, **11**, 57-64 (1916).
- SMITH. — Experimental ablation of the hypophysis in the frog embryo. *Science*, **44**, 280-82 (1916).
- SMITH. — The secretory capacity of the anterior hypophysis as evidenced by the effect of partial hypophysectomies in rats; *Anat. Rec.*, **52**, 191-207 (1932).
- SMITH. — The growth of normal and hypophysectomized tadpoles as influenced by endocrine diets. *Univ. Calif. Publ. Physiol.* ; **5**, 11-22 (1918).
- SMITH. — Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. *Amer. J. Anat.* **45**, 205-73 (1930).
- SMITH, GREENWOOD et FOSTER. — A comparison in normal, thyroidectomized and hypophysectomized rats of the effects upon metabolism and growth resulting from daily injections of small amounts of thyroid extract. *Amer. J. Path.* **3**, 669-87 (1927).
- SMITH et WHITE. — The effect of hypophysectomy on ovulation and corpus luteum formation in the rabbit. *J. Am. med. Ass.*, **97**, 1861-63 ; 1865-7 (1931).
- SPIELMANN M. A. et MAYER R. K. — Electrophoresis of prolactin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **37**, 623-626 (1938).
- STEINACH et KUN. — Die entwicklungsmechanische Bedeutung der Hypophysis als Aktivator des Keimdrüseninkretion. Versuche an infantilen, eunuchoiden und senilen Männchen. *Med. Klin.*, **24**, 524-29 (1928).

- SWEZY O. — Ovogenesis and its relation to the hypophysis : The effects of pregnancy, hypophysectomy, thyroidectomy, and hormone administration on the ovary of the rat. Science Press (1933).
- SWEZY O. — Lack of maturity hormone in the hypophysis of the infantile rat, Nature, **132**, 898 (1933).
- TANDLER J. et GROSZ S. — Untersuchungen an Skopzen. Wien Klin. Woch., **21**, 277-82 (1908).
- TARGOW A. M. — Effect of growth-promoting extracts of bovine anterior hypophysis on hypophysis of castrated albino rats. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., **30**, 1126-27 (1933).
- THOMAS F. — Technique de l'ablation de l'hypophyse chez la souris. Acta brevia Neerl. **7**, 20 6/7 (1937).
- UHL, ENGELBRETH, HOLM et ROTHE-MEYER. — Action of gonadotropic hormone on the growth of hens. Endokrin., **18**, 242-250 (1937).
- URASOV I. — Die feinere Struktur der Zellen im vorderlappen der Hypophysis der Weissen Maus im Zusammenhange mit der Sekretion und der Schwangerschaft. Russk. Arch. Anat. Gistol. Embriol., **6**, 149-69 (1927).
- VALSÖ. — Der Hormongehalt der Hypophyse des Blauwales (*Balaenoptera sibbaldii*) III. Wachstumshormon. Klin. Woch., **14**, 1183-84 (1933).
- VALSO. — Der hormongehalt der Hypophyse des Blauwales (*Balaenoptera sibbaldii*). III. Wachstumshormon. Klin. Woch., **14**, 1183-4 (1935).
- VAN DYKE. — The physiology and pharmacology of the pituitary body. The University of Chicago Press, Chicago, Illinois (1936).
- VAN DYKE et WALLEN-LAWRENCE. — Further observations on the gonad-stimulating principle of the anterior lobe of the pituitary body. J. Pharmacol. exp. Ther., **47**, 163-81 (1933).
- VERZAR. — Vitamines et sécrétion interne. Schweiz. Med. Woch., T. **LXII**-N°3, 16 janv. 1932.
- VINCKE E. — Vitamine und Hormone. T. III. p. 88. Hirzel Leipzig 1938.
- VOITKEVITSCH. — Anterior pituitary and growth and differentiation in amphibia. C. R. Ac. Sc. U. R. S. S. **14**, 4013-410 (1937).
- WALLEN-LAWRENCE et VAN DYKE. — Difference between gonadostimulation by extracts of pregnancy-urine and of pituitary body. Proc. Soc. exp. Biol., **28**, 956 (1931).
- WALLEN-LAWRENCE et VAN DYKE. — The gonad-stimulating substances of the anterior lobe of the pituitary body and of pregnancy-urine ; J. Pharmacol. exp. Ther., **43**, 93-124 (1931).

- WALTER WILKINS, CALMON A., COBB-PILCHER et REGEN M. — The influence of pituitary growth hormone on the phosphatase activity of bone and kidney. *Am. J. Physiol.* **CXII**, 477-80 (1935).
- WATRIN J. et FLORENTIN P. — Etude des glandes endocrines après implantations de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle impubère. *C. R. Soc. Biol. Paris.* **110**, 1161-63 (1932).
- WERNER. — The thyreotropic hormone and the hormone problem. *Endocrinol.* **22**, 291-301 (1938).
- WHITE et HEINBECKER. — Pituitary regulation of water exchange in the dog and the monkey. *Am. J. Phys.*, **CXVIII**, 276-284 (1937).
- WIESNER B. P. et CREW. — The gonadotrope actions of the anterior lobe of the pituitary *Proc. Roy. Soc. Edinb.* **50**, 79-103 (1930).
- WIESNER B. P. et MARSHALL P. G. — The gonadotropie hormones (rhofactors). The preparation and properties of extracts of anterior lobe, placenta and pregnancy urine. *Quart. J. exp. Phys.* **21**, 147-79 (1931).
- WIESNER B. P. et SHEARD N. M. — Sex behaviour of hypophysectomized male rats. *Nature* **132**, 641 (1933).
- WORONZOWA M. A. et BLACHER L. J. — Die Hypophyse und die Geschlechtsdrüsen der Amphibien. I. Der Einfluss der Hypophysenextirpation auf die Geschlechtsdrüse bei Urodela. *Arch. Entw. Mech. Org.* **121**, 327-44 (1930).
- YOUNG. — Production of antisera to preparations of prolactin containing glycotropic (anti-insulin) factor of anterior pituitary gland; *Bioch. J.*, **32**, 656-664 (1938).
- YOUNG. — Production of antisera prolactin. *J. Phys.*, **92**, 4-5 (1938).
- ZONDEK B. — Action of folliculin and prolan on the reproductive organs of the bat during hibernation. *Lancet*, **2**, 1256-57 (1933).
- ZWARENSTEIN H. et BOSMAN L. P. — The influence of hypophysectomy on the blood sugar and glucose tolerance in *Xenopus laevis*. *Quart. J. exp. Physiol.* **22**, 45-48 (1932).
- ZWARENSTEIN. — Gonadotropic activity amphibian anterior pituitary *Nature*, **CXL**, 588 (1937).
- ZUNZ. — Congrès de l'Union thérapeutique : discussion du rapport du professeur Guy-Laroche ; *Bull. Soc. Ther.*, **90**, 248 (1935).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
---------------------------	---

PREMIERE PARTIE

Rappel succinct des notions anatomo-histologiques de l'hypophyse

CHAPITRE I. — Etude anatomique de l'hypophyse	4
CHAPITRE II. — Origine embryologique de l'hypophyse ..	6
CHAPITRE III. — Histologie de l'hypophyse	6
I. — Homme et animal normaux	7
II. — Etat pathologique et gravidique	8
III. — Rôle spécifique des diverses cellules antéhy- pophysaires	1

DEUXIEME PARTIE

Rôle fonctionnel de la préhypophyse

CHAPITRE I. — Etude des troubles fonctionnels consé- cutifs à l'hypophysectomie	14
I. — Choix des animaux	14
II. — Observation des troubles causés par l'hypo- physectomie	17
§ 1. — Régulation de la croissance	17
§ 2. — Régulation du métabolisme général	18
1° Métabolisme basal	18
2° Métabolisme des glucides	19
3° Métabolisme des protides	21
4° Métabolisme des lipides	22
§ 3. — Régulation du système endocrinien	22
1° Glandes génitales	22
2° Glandes mammaires	26
3° Glande thyroïde	26
4° Glandes parathyroïdes	28

5° Glandes surrénales	28
6° Thymus	29
§ 4. — Constituants du sang	30
1° Ions métalliques	30
2° Constituants organiques	30
CHAPITRE II. — Action des implantations d'hypophyse ..	31
I. — Effet sur la croissance	31
II. — Effet sur le métabolisme	32
§ 1. — Métabolisme basal	32
§ 2. — Métabolisme des glucides	32
III. — Effet sur le système endocrinien	33
§ 1. — Glandes sexuelles	33
§ 2. — Glande thyroïde	39
§ 3. — Glandes surrénales	40
§ 4. — Thymus	41

TROISIEME PARTIE

Action des extraits opothérapiques

CHAPITRE I. — Action sur l'organisme des extraits hypophysaires	43
I. — Effet somatotrope	43
§ 1. — Action sur la croissance	43
§ 2. — Action sur d'autres fonctions de l'organisme	47
II. — Action sur le métabolisme cellulaire	48
§ 1. — Métabolisme des glucides	48
§ 2. — Métabolisme des protides et dérivés azotés	51
§ 3. — Métabolisme des lipides	51
III. — Action des extraits endocriniens	53
§ 1. — Effet gonadotrope	53
1° Fractionnement des extraits gonadotropes	54
2° Prolan	54
3° Unité ou dualité des hormones gonadotropes	59
4° Sérum de juments gravides	61
§ 2. — Effet lactogène	62
1° Sur la glande mammaire	62
A. Rôle de l'ovaire	63
B. Rôle de l'hypophyse	63

C. Rôle des hormones sexuelles	64
D. Rôle de l'utérus	65
E. Rôle du mamelon	65
2° Sur le jabot de pigeon	65
3° Sur les gonades des oiseaux	66
4° Sur le métabolisme des glucides	66
§ 3. — Effet thyroïdrotrope	66
1° Effets principaux	66
2° Effets secondaires	68
§ 4. — Effet parathyroïdrotrope	70
§ 5. — Effet adrénotropotrope	71
CHAPITRE II. — Actions modificatrices vis-à-vis des extraits préhypophysaires	72
I. — Phénomènes d'antagonisme	73
§ 1. — Effet somatotrope et préparations gonadotropes hypophysaires	73
§ 2. — Effet somatotrope et folliculine	73
§ 3. — Effet somatotrope et épiphyse	73
§ 4. — Effet somatotrope et extrait adrénotropotrope	73
§ 5. — Effet thyroïdrotrope et folliculine	74
II. — Phénomènes de synergisme	74
§ 1. — Association d'autres glandes	74
1° Effet somatotrope et glande thyroïde	74
2° Effet gonadotropotrope et glande surrénale ..	74
§ 2. — Effet gonadotropotrope et principe synergique ..	75
§ 3. — Ions	76
§ 4. — Vitamines	76
1° Effet somatotrope	76
2° Effet gonadotropotrope	77
3° Effet thyroïdrotrope	78
4° Effet adrénotropotrope	78
CHAPITRE III. — Phénomènes d'immunité acquise vis-à-vis des extraits préhypophysaires	79
I. — Apparition des diverses anti-hormones hypophysaires	79
§ 1. — Antihormone somatotrope	79
§ 2. — Antihormone gonadotropotrope	80
§ 3. — Autres antihormones	80
II. — Spécificité	80
§ 1. — Limitation aux extraits hypophysaires ..	80
§ 2. — Spécificité d'origine	81
§ 3. — Spécificité d'espèce	81
III. — Mécanisme	82

QUATRIEME PARTIE

Séparation des principes actifs préhypophysaires

CHAPITRE I. — Extraits préhypophysaires	86
I. — Extrait somatotrope	87
II. — Extraits agissant sur les métabolismes	88
III. — Extraits gonadotropes	89
§ 1. — Extrait gonadotrope préhypophysaire ..	89
§ 2. — Prolans	90
§ 3. — Sérum de jument gravide	94
IV. — Extrait lactogène	95
V. — Extrait thyroïdrotrope	96
VI. — Extrait parathyroïdrotrope	96
VII. — Extrait adrénotropoïde	96
CHAPITRE II. — Principes actifs de la préhypophyse	97
I. — Tentatives d'isolement des principes actifs de la préhypophyse	97
§ 1. — Principe somatotrope	97
§ 2. — Principes agissant sur le métabolisme des glucides	98
§ 3. — Principe lactogène	99
§ 4. — Principe thyroïdrotrope	99
§ 5. — Principe adrénotropoïde	100
II. — Propriétés physico-chimiques des principes actifs préhypophysaires	100
§ 1. — Caractères communs aux divers principes.	100
§ 2. — Caractères différentiels des principes actifs isolés	100
III. — Nature chimique des principes actifs	101
CHAPITRE III. — Pluralité des « hormones » préhypophysaires	102
Conclusions générales	107
Renseignements bibliographiques	113

ACHEVÉ D'IMPRIMER LE 30 JANVIER 1939
PAR LES PRESSES MODERNES
96, GALERIE BEAUJOLAIS — PALAIS-ROYAL.
PARIS (1^{re})

